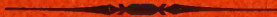


Aus der Chirurgischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor : Prof. Dr. med. F. Kümmerle)

ZUR THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS AN DER
CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ
IN DEN JAHREN 1963 BIS 1975



Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der
Medizin der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Birgit Feldhaus
geb. Linke
aus Schleiz

Mainz 1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor : Prof. Dr. med. F. Kümmerle)

ZUR THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS AN DER
CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ
IN DEN JAHREN 1963 BIS 1975



Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der
Medizin der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Birgit Feldhaus
geb. Linke
aus Schleiz

Mainz 1981

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Herausg. v. Prof. Dr. med. E. Fehrmann)

Zur Therapie des Hämorrhoids bei der
Gonorrhoe und Prostatitis
Im Jahr 1900



Inaugural Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines
Magisters der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz durch Herrn Dr. med. E. Fehrmann

Dr. med. E. Fehrmann
Mainz 1900

- Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Bäßler
1. Gutachter: Professor Dr. med. E. Keßler
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. V. Lenner

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Nov. 1981

ZUR THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS AN DER
CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ
IN DEN JAHREN 1963 BIS 1975

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Bedeutung des Mammakarzinoms als häufigste Krebsart der Frau	1
---	---

II. DER GEGENWÄRTIGE STAND DER FOR-
SCHUNG ÜBER DIE EPIDEMIOLOGIE,
DIAGNOSTIK, THERAPIE UND PROGNOSE
DES MAMMAKARZINOMS IN DER LITE-
RATUR

A. Epidemiologie	5
B. Diagnostik	12
C. Einteilung und Morphologie der Mammatumoren	47
D. Stadieneinteilung der Mamma- karzinome	51
E. Operative Behandlung des Mamma- karzinoms	54
F. Strahlentherapie	63
G. Hormontherapie	65
H. Chemotherapie	70
I. Prognose des Mammakarzinoms	77

III. ZUR THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS
AN DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTS-
KLINIK MAINZ IN DEN JAHREN 1963-1975

A. Aufgabenstellung und Themenbe- grenzung	81
B. Krankengut und Methodik	84
C. Ergebnisse	
1. Geschlechts- u. Altersverteilung	86
2. Familienanamnese	87
3. Eigenanamnese	88

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
4. Erstsymptome des Mammakarzinoms	89
5. Anlässe für die Entdeckung des Mammakarzinoms	90
6. Anamnesedauer und Verschleppungszeit	91
7. Lokalisation des Primärtumors	92
8. Apparative Untersuchungsverfahren	94
9. Histologie	95
10. Stadieneinteilung	97
11. Chirurgische Therapie	99
12. Strahlentherapie	100
13. Hormontherapie	101
14. Chemotherapie	105
15. Rezidive	107
16. Überlebenszeit	108
17. Mammakarzinom beim Mann	110
IV. DISKUSSION	111
V. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSBETRACHTUNG	128
VI. TABELLEN	135
VII. LITERATURVERZEICHNIS	I
VIII. LEBENS LAUF	XVII

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Bedeutung des Mammakarzinoms als häufigste Krebsart der Frau

Das Mammakarzinom stellt in den meisten westlichen Industrieländern vor den Malignomen der Genitalorgane und den bösartigen Tumoren des Dickdarms die häufigste Krebsform bei der weiblichen Bevölkerung dar. Untersuchungen von STRAX zufolge erkrankt in den USA jede 13. Frau, nach Angaben von SENN (1975) und ZINSER (1976) in Deutschland bzw. Mitteleuropa jede 20. Frau während ihres Lebens an einem Brustkrebs. Bei etwa 5 % aller Frauen nach dem 35. Lebensjahr bzw. jährlich bei 1,27 % der Frauen jenseits des 35. Lebensjahres ist mit der Entwicklung eines Mammakarzinoms zu rechnen (ZENKER und SCHAUDIG). Die Gefährdung, an einem Brustkrebs zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter an und erreicht zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr einen Häufigkeitsgipfel (FRISCHBIER und LOHBECK). Bei Frauen zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr stellt das Mammakarzinom die absolut häufigste Todesursache dar.

Für die USA wird der Anteil des Mammakarzinoms an der Gesamtrate der Krebserkrankungen mit 12 %, für Mitteleuropa mit einem leichten Nord-Süd-Gefälle mit 14 % bis 10 % veranschlagt (GROS, HOFFKEN und LANYI, SEIFERT). Während jedoch in den USA die Mortalitätsrate an Brustkrebs mit etwa 25 auf 100 000 Einwohner seit 1930 annähernd konstant blieb, stieg die Erkrankungshäufigkeit von 35 auf 100 000 Einwohner im Jahre 1930 auf etwa 60 pro 100 000 Einwohner im Jahre 1965 an (HAAGENSEN). 1976 wurde sogar eine jährliche Inzidenzrate von 74 pro 100 000 der weiblichen Bevölkerung bzw. eine Zahl von 88 000 Neuerkrankungen berechnet (CUTLER). Im gleichen Jahr starben in den USA mehr als 33 000 Frauen an Brustkrebs. Nach LEVIN liegt das Risiko für Frauen, im Laufe des Lebens an einer bösartigen Neubildung der Brustdrüse zu erkranken, zwischen 7 % bis 8 %.

In der Bundesrepublik Deutschland betrug bei einer Inzidenzrate von etwa 17 500 Neuerkrankungen pro Jahr die Zahl der Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse 1974 11 266 Frauen und 145 Männer (Statistisches Bundesamt Wiesbaden); dies entspricht einer weiblichen Mortalitätsrate von 34,8 auf 100 000 Einwohner.

Die weibliche Brustkrebs-Mortalität stieg 1978 in der Bundesrepublik auf 11 720, die Zahl der männlichen Sterbefälle auf 157; dementsprechend erhöhte sich die weibliche Mortalitätsrate auf 36,5 pro 100 000 Einwohner (Tab.1). Die Rate der Neuerkrankungen dürfte in der Bundesrepublik Deutschland inzwischen auf 25 000 pro Jahr angestiegen sein (CALLIES).

In Rheinland-Pfalz war ebenfalls ein Anstieg der Sterbefälle an Brustkrebs von 633 Frauen im Jahre 1974 auf 746 Frauen im Jahre 1978 sowie der Brustkrebs-Mortalität von 32,9 (1974) auf 39,2 (1978) pro 100 000 Einwohner laut Angaben des Statistischen Landesamtes Rheinland-Pfalz zu verzeichnen (Tab.2). In Hessen stieg die Mortalitätsrate an weiblichen Brustkrebs von 30,0 im Jahre 1969 auf 33,6 im Jahre 1977 (Tab.3+4).

Jene statistischen Angaben über die hohe Brustkrebs-Mortalität wirken deprimierend und alarmierend zugleich. Sie lassen erkennen, daß die Prognose des Mammakarzinoms in Bezug auf Heilungschancen, Rezidivfreiheit und Überlebensdauer trotz Einsatz mehr oder weniger radikaler Operationsverfahren mit und ohne postoperative Radiotherapie, trotz ablativer Organentfernung (Ovarektomie, Hypophysektomie und Adrenalektomie) und additive östrogene oder antiöstrogene Therapie, offensichtlich aber auch trotz der allerdings erst in jüngster Zeit zum Einsatz gelangenden adjuvanten Chemotherapie in den letzten drei bis vier Jahrzehnten keine wesentliche Besserung erfuhr.

Retrospektive Studien in den USA und in mehreren europäischen Ländern zeigen mit aller Deutlichkeit, daß etwa 60 bis 70 % aller initial radikal operierten Patientinnen innerhalb von 10 Jahren an einem Rezidiv des gleichen Tumors erkranken und fast ausnahmslos an disseminierten Metastasen sterben (SENN).

Dabei gibt es kaum ein anderes Karzinom des chirurgischen Fachbereichs, das für die Frau selbst, besonders aber für den Arzt durch eine einfache klinische Untersuchung, nämlich durch Inspektion und Palpation der Brust, vermutlich und somit in einem frühen Stadium erfassbar ist. Zwar werden auch heute noch 70 % bis 97 % aller tastbaren Mammakarzinome von den Frauen zuerst entdeckt; bedauerlicherweise bestehen jedoch bei der Mehrzahl jener Patientinnen zu diesem

Zeitpunkt und bei der initialen Behandlung bereits Metastasierungen in das regionale Lymphabflußgebiet oder gar schon disseminierte okkulte Krebsnester andernorts, so daß der Chirurg, oft in Unkenntnis der bereits erfolgten Metastasierung sich vergeblich abmüht, eine schon generalisierte Erkrankung mit rein lokalen Maßnahmen anzugehen (LINDER).

Nach Jahrzehnten der therapeutischen Stagnation, in der vor allem als "radikale Mamma-Amputationen" bezeichnete Operationsmethoden in verschiedenen Modifikationen in Verbindung mit einer prä-, vor allem aber postoperativen Strahlentherapie zum Einsatz gelangten, sind in der letzten Zeit die Fragen der Früherkennung und einer wirksameren, stadiengerechten und die Heilungs- bzw. Überlebensrate bei Brustkrebs steigernden Therapie wieder in Fluß gekommen.

Zwecks Verbesserung der Ergebnisse der chirurgischen Behandlung, als der auch heute noch wirksamsten Therapie, wird eine effektive Frühdagnostik angestrebt, welche die Karzinome in einem Stadium mit hoher Heilungswahrscheinlichkeit erfaßt, in dem noch keine Metastasierung erfolgt ist. Hierzu wurden in den zurückliegenden 10 Jahren zahlreiche diagnostische Verfahren entwickelt, die geeignet sind, in Verbindung mit der regelmäßigen Untersuchung der Brust Mammakarzinome mit größerer Treffsicherheit und frühzeitiger zu erfassen. Der Aussagewert und die Wirtschaftlichkeit jener Methoden zur Krebsfrüherkennung werden zum Teil noch recht unterschiedlich beurteilt.

Im Rahmen der Vorsorge- bzw. Früherkennungsuntersuchungen erfolgt außerdem eine Fahndung nach epidemiologischen Risikofaktoren des Mammakarzinoms, deren Bedeutung für die Brustkrebsentwicklung allerdings zumindest bei einem Teil noch umstritten bzw. ungenügend fundiert ist.

Von zahlreichen Chirurgen und Gynäkologen wird in der letzten Zeit eine kritische Prüfung und Standortbestimmung hinsichtlich der geeignetsten operativen Behandlung in den verschiedenen Stadien des Mammakarzinoms, aber auch bei prämaligen Veränderungen der Brustdrüse gefordert (DENCK, FRIEDBERG, GSCHNITZER, KESSLER, KOSLOWSKI und Mitarb., KROKOWSKI, LINDER, PEIPER und SIEWERT, SENN, SPOHN,

STOLL, THORBAN, UNGEHEUER und LODERS, ZENKER und SCHAUDIG, BELLER und MÜHLEN, u.a.).

Zahlreiche in den vergangenen Jahren und gegenwärtig laufende Untersuchungen zielen darauf hin, den therapeutischen Nutzen radikaler operativer Behandlungen des Brustkrebses mit Ausräumung regionaler Lymphknoten unter Berücksichtigung der örtlichen Tumorausbreitung bzw. einer Fernmetastasierung gegenüber differenzierteren, dem Einzelfall und dem Stadium der Krebserkrankung angepaßten Operationsverfahren in Verbindung mit oder ohne einer postoperativen Nachbestrahlung sowie mit einer systematischen Therapie bereits im initialen Behandlungsverlauf (speziell mit einer ablativen bzw. additiven Hormonbehandlung und einer Polychemotherapie) abzuklären.

Gegenwärtig bestehen noch erhebliche Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der wirksamsten Behandlung des Mammakarzinoms, nachdem sich die operative Behandlung momentan in einer gewissen Phase der Unsicherheit und des Wandels befindet und auch die Strahlentherapie des Mammakarzinoms in einer Phase des Umbruchs begriffen ist (FRIEDBERG und SPOHN).

Für die endokrine Therapie sowie für die zytostatische Behandlung bzw. für die sog. adjuvante Chemotherapie zum Zwecke der Vernichtung okkultter Mikrometastasen vor ihrer klinischen Manifestation bzw. Erkennbarkeit gibt es zwar bezüglich des sequentialen Ablaufs der einzelnen Therapieschritte relativ klare Richtlinien; die Auswahl der einzelnen Medikamente und deren Kombinationen unterliegen jedoch noch einem permanenten Wechsel (MELCHERT). Darüber hinaus gilt es, die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen der Zytostatika bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen. Der (Chemo-) Immunotherapie des Brustkrebses kommt zur Zeit allenfalls eine klinisch-experimentelle Bedeutung zu (MELCHERT).

In der vorliegenden Arbeit soll ein zusammenfassender Rückblick auf die operative Behandlung des Brustkrebses an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz in den Jahren 1963 bis 1975 gegeben werden. Im Mittelpunkt steht die Betrachtung des chirurgischen Aspekts innerhalb der heute vielgestaltigen, soeben kurz aufgeführten Behandlungsmethoden.

Das ausgewertete Krankengut stammt aus einer Zeit, in der viele moderne Untersuchungstechniken sich noch in der Entwicklung befanden bzw. gerade Eingang in die klinische Diagnostik fanden.

Auch eine interdisziplinär-koordinierte Therapie, welche heute Chirurgen, Gynäkologen, Radiologen, Internisten und Pathologen einbezieht, war in dem genannten Zeitraum noch nicht üblich und begann sich erst in den letzten Jahren allmählich zu entwickeln.

Vor der Darlegung der eigenen Erhebungen bei den in der Zeit von 1963 bis 1975 an der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz an Brustkrebs operierten Kranken soll ein kurzer Überblick über den gegenwärtigen Stand der Forschung über die Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prognose des Mammakarzinoms in der Literatur vorausgeschickt werden.

Im Hinblick auf das umfangreiche, kaum noch übersehbare Schrifttum stellt die nachfolgende Übersicht nur eine gedrängte Zusammenfassung dar, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

II. DER GEGENWÄRTIGE STAND DER FORSCHUNG ÜBER DIE EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIK, THERAPIE UND PROGNOSE DES MAMMAKARZINOMS IN DER LITERATUR

A. Epidemiologie

Über die Ätiologie und Pathogenese des Mammakarzinoms liegen zwar zahlreiche Hypothesen vor. Es darf jedoch als gesichert angenommen werden, daß auch beim Brustkrebs mehrere Faktoren ursächlich zusammenwirken. Diskutiert werden u.a. genetische Faktoren, Störungen im Hormongleichgewicht bzw. endokrinologische Aspekte, geographisches Umfeld, krebsdisponierende Vorkrankheiten der Brustdrüse, wie chronisch-rezidivierende Entzündungen sowie Hyperplasien am ductu-alveolären System, die dem Formenkreis der Mastopathie zugerechnet werden, ionisierende Strahlung, ferner gewisse EBgewohnheiten, aber auch virale, immunologische und psychische Faktoren, für deren Bedeutung allerdings bis heute keine gesicherten Hinweise vorliegen (PAPADIONOU, STOLL).

In den letzten Jahrzehnten wurden beachtliche Anstrengungen zur weiteren Analyse der Brustkrebspathogenese unternommen. Sie führten zur Definition prädisponierender Risikofaktoren, die geeignet erscheinen, das Brustkrebsrisiko zu erhöhen. In der Epidemiologie ist jeder Meßwert ein Risikofaktor, wenn er in Langzeitbeobachtungen signifikant gehäuft mit dem Auftreten einer Geschwulstkrankheit, zum Beispiel eines Mammakarzinoms, verknüpft ist (STEGNER). Epidemiologische Risikofaktoren haben an sich im allgemeinen noch keinen Krankheitswert. Ziel der epidemiologischen Untersuchungen des Mammakarzinoms ist es, Frauen mit entsprechenden Risikofaktoren als besonders krebgefährdet aufzuspüren und zum Zwecke einer Krebs-Früherkennung regelmäßigen Mamma-Untersuchungen zuzuführen.

1. Geographische Verteilungsunterschiede und deren Ursachen

Bei der Betrachtung der epidemiologischen Faktoren beim Mammakarzinom fällt die geographisch unterschiedliche Verteilung des Brustkrebses auf. So verhält sich die Erkrankung an Mammakarzinomen in den USA und in Japan wie 10 zu 1. Die in den USA lebenden amerikanischen Staatsbürgerinnen japanischer Abstammung stehen mit dem Faktor 6 etwa in der Mitte. Dementsprechend beträgt die Mortalitätsrate in den USA etwa 26 auf 100 000, in Japan hingegen 4 auf 100 000 Einwohner.

Als Ursachen für die außerordentlich niedrige Mammakarzinom-Rate in Japan werden, neben rassischen Einflüssen, eine von den westlichen Ländern abweichende Altersverteilung der Brustkrebshäufigkeit (Abnahme des Mammakarzinoms nach einem Altersgipfel mit zunehmendem Alter, MAASS und Mitarb. 1970), angenommen. Für die Entstehung des Mammakarzinoms in der Postmenopause spielen Faktoren eine Rolle, in denen sich die japanische Bevölkerung von jener in der westlichen Welt eindeutig unterscheidet. Hierzu zählen Umwelteinflüsse bzw. bestimmte Lebensgewohnheiten, insbesondere Zunahme des Fettverbrauchs (WYNDER), aber auch eine mehr als zufällige Häufung von Adipositas, Diabetes mellitus (bzw. verminderte Glukosetoleranz) und Hochdruck in der Postmenopause (DE WAARD und Mitarb.).

Die geringe Inzidenzrate an Brustkrebs in Japan läßt sich jedoch zumindest teilweise durch hormonelle Faktoren und durch die dortigen Stillgewohnheiten erklären (KESSLER), nachdem die Frauen in Japan früh heiraten, sehr früh viele Kinder bekommen und viel länger stillen, als es in westlichen Industriestaaten üblich ist. So ist auch zu verstehen, warum die japanischen Einwanderinnen in den USA ihre geringe Inzidenz an Brustkrebs, verglichen mit der Bevölkerung Japans, nur in der ersten Generation (Töchter) beibehalten, denn die Immigranten der zweiten Generation (Enkel) haben sich bereits weitgehend an die westliche Lebensart, einen hohen Fettverbrauch eingeschlossen, adaptiert (WYNDER).

Im Gegensatz zu LEVIN, SCHAEFER, BERNDT und LANDMANN, SACHS und Mitarb., und KESSLER, die auf Grund eigener Erhebungen die Meinung vertreten, daß Frauen, die ihre Kinder nicht stillen bzw. das Stillen plötzlich und vorzeitig abbrechen, ein größeres Brustkrebsrisiko aufweisen, zeigt das Ergebnis einer internationalen Studiengruppe, daß die Laktationsdauer keinen Einfluß auf die Inzidenzrate des Mammakarzinoms hat, dementsprechend eine verlängerte Laktation die Frauen auch nicht gegen Brustkrebs schützt (MAHON und Mitarb., WYNDER u.a.).

2. Einfluß endokrinologischer Faktoren auf das Brustkrebs-Risiko

Während der Einfluß der Ovarialhormone, speziell der Östrogene, auf die Wachstumsgeschwindigkeit eines Mammakarzinoms sowie der günstige Einfluß der Kastration auf dessen Prognose als erwiesen gelten, steht die Bedeutung jener Hormone im Rahmen der Ätiopathogenese des Brustkrebses noch im Mittelpunkt lebhafter Diskussionen.

Ein signifikant verringertes Risiko für Mammakarzinome besteht bei Frauen, bei denen vor dem 40. Lebensjahr eine Ovariectomie vorgenommen wurde. Diese Tatsache verdeutlicht den Einfluß der Ovarialhormone auf die Entwicklung eines Mammaneoplasmas. Demgegenüber führen eine frühe Menarche und eine späte Menopause zu einer erhöhten Inzidenz bei Brustkrebs. STASZWESKI konnte zeigen, daß Frauen, bei denen die erste Menstruation vor dem

16. Lebensjahr erfolgte, 1,8mal so häufig ein Mammakarzinom bekamen als Frauen mit einer Menarche nach dem 16. Geburtstag. Nach TRICHOPOULOS und Mitarb. erkrankten Frauen mit einer Menopause nach dem 55. Lebensjahr zweimal so häufig an Brustkrebs wie Frauen mit einer Menopause vor dem 45. Lebensjahr. Auch eine im Senium lang anhaltende, zytologisch nachgewiesene Oestrogenaktivität verstärkt das Krebsrisiko.

PAPAIIOANNOU hat 1974 den Einfluß der Schwangerschaft in Bezug auf die Inzidenz zum Brustkrebs auf Grund der Ergebnisse zahlreicher Untersucher aus allen Teilen der Welt überprüft und kam zu folgenden Resultaten:

- Die Schwangerschaft hat einen protektiven Charakter gegenüber dem Brustkrebs, vorausgesetzt, daß sie vor dem 25. - 30. Lebensjahr bestand.
- Frauen, die die erste Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr austragen, haben ein höheres Brustkrebs-Risiko als Nulliparae.
- Das Risiko steigt linear mit dem zunehmenden Alter der Mutter bei der ersten Geburt an.
- Der protektive Einfluß einer frühen ersten Schwangerschaft ist in allen folgenden Lebensjahren deutlich.
- Ein Schutz wird nur durch die erste früh ausgetragene Schwangerschaft gegeben. Frauen mit einer ersten Schwangerschaft vor dem 18. Lebensjahr haben etwa nur zu einem Drittel das Brustkrebsrisiko jener Frauen, die ihr erstes Kind nach dem 35. Lebensjahr bekommen.
- Schwangerschaftsabbrüche wirken sich nicht protektiv auf Krebsentwicklung aus; vielmehr geht mit zunehmender Zahl der Aborte ein erhöhtes Krebsrisiko einher.
- Bei Kinderlosigkeit ist das Brustkrebsrisiko erhöht, ebenso bei Nonnen, worüber RAMAZZINI bereits 1743 aus Padua berichtete.

Der Einfluß exogen zugeführter Östrogene und Gestagene auf die Brust ist unbestritten. Sie können bei längerer Anwendung zu Verdichtungen des Drüsenkörpers mit Schmerzen, zur Galaktorrhoe

sowie zur Fibroadenomatose führen (FARROW, FECHNER).

Der Einfluß der Kontrazeptiva auf die Epidemiologie des Mammakarzinoms ist noch ungenügend geklärt. Zwar wurden einzelne Fälle von Brustkrebs unter der Einnahme von Kontrazeptiva beschrieben, woraus sich jedoch keine endgültigen Schlüsse für und gegen deren Karzinogenese ziehen lassen (LEWISON). Es wäre auch heute noch verfrüht, ein diesbezügliches endgültiges Urteil abgeben zu wollen, da alle bekannten menschlichen Karzinogene eine Latenzzeit von mehr als 10 Jahren benötigen. Auf jeden Fall sollte man mit der Verordnung von Kontrazeptiva bei jungen Mädchen, insbesondere bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren, zurückhaltend sein (LEWISON).

3. Genetisch bedingte Faktoren (Tab. 5)

Zu den genetisch bedingten Faktoren gehört die familiäre Häufung des Mammakarzinoms. Bei Erkrankung der Mutter bzw. einer Schwester an Mammakarzinom ist die Krebserkrankungsrate der Töchter zwei- bis dreimal höher als für nicht belastete Familien. Das Risiko ist sogar sechs- bis neunmal höher, wenn sich das Karzinom der erstbetroffenen Frau vor der Menopause und doppelseitig entwickelte. Ein acht- bis 10fach erhöhtes Risiko haben Frauen, bei denen bereits eine Brust wegen einer Krebserkrankung abgenommen werden mußte. Das Risiko einer Krebsentwicklung in der zweiten Brust besteht vor allem bei Frauen im Alter unter 50 Jahren, bei denen sich der Brustkrebs multizentrisch entwickelte. Bei Frauen, die bereits an einem anderweitigen Organkrebs erkrankt waren, zum Beispiel an einem Uterus-Karzinom, ist das Krebsrisiko auf das Zweifache erhöht.

4. Lokale Faktoren

Lokal dispositionsfördernd wirken sich hinsichtlich der Entstehung eines Mammakarzinoms auch gutartige Vorerkrankungen der Brustdrüse aus (BERNDT und LANDMANN, SACHS, ZIEGLER und PROBST). Die rechtzeitige Behandlung einer chronisch-rezidivierenden Entzündung der Brustdrüse oder einer chronischen Mastopathie dürfte die wirksamste Maßnahme zur Reduktion

der Erkrankungsrate an Mammakarzinom darstellen. Der Risikofaktor ist bei Frauen mit einer Mastopathie je nach Schweregrad 2- bis 5fach erhöht. Bei Patientinnen mit Krebsvorstufen (Carcinoma in situ) steigt er auf das 18- bis 30fache!

5. Ionisierende Strahlung

KENZLE wies 1965 auf die Bedeutung der ionisierenden Strahlung als karzinogenes Agens für die weibliche Brust hin, nachdem er eine beträchtliche Erhöhung der Brustkrebsinzidenz bei Frauen fand, bei denen früher häufige Röntgendurchleuchtungen der Brustorgane während einer Pneumothoraxbehandlung wegen Lungentuberkulose durchgeführt worden waren. METTLER berichtete 1969 über gehäuftes Auftreten von Krebs und anderen Tumoren nach vorausgegangenen Röntgenbestrahlungen der Brust, wie sie früher zur Behandlung einer Mastitis oder Mastopathie durchgeführt wurden. Eine ätiologische Bedeutung der Bestrahlung wurde auch für die Entstehung von Brustkrebs bei den Atomexplosionen in Hiroshima und Nagasaki nachgewiesen. Demgegenüber ist eine Krebsgefährdung durch in Abständen von 1 bis 2 Jahren vorgenommene Mammographien praktisch unmöglich.

6. Lebensalter

Wie von zahlreichen Autoren, die die Alterskurve des Mammakarzinoms untersucht haben, festgestellt wurde, steigt das Risiko, an einem Brustkrebs zu erkranken, mit zunehmendem Lebensalter an und erreicht zwischen 55. und 60. Lebensjahr einen Häufigkeitsgipfel (FRISCHBIER und LOHBECK).

DE WAARD unterscheidet zwischen zwei verschiedenen Typen von Alterskurven des Mammakarzinoms:

- der anglo-amerikanische und skandinavische Typ, wobei letzterer Dänemark, Schweden und Norwegen umfaßt, mit steilem Anstieg der Inzidenz bis zur Menopause und weiterem Ansteigen nach der Menopausenirregularität, während Finnland einen weniger ansteigenden Trend nach der Menopause erkennen läßt,
- der besonders für Japan charakteristische Typ mit kontinuierlichem Abfall der Inzidenz des Mammakarzinoms nach der Menopause.

Die auffällige Divergenz in der Häufigkeit des Brustkrebsbefalls in den beiden Typen von Alterskurven von DE WAARD läßt sich somit vornehmlich für die höheren Altersstufen nach der Menopause nachweisen, wie auch die altersspezifischen Inzidenzkurven des Mammakarzinoms auf Tab.6 deutlich erkennen lassen.

7. Epidemiologische Risikofaktoren mit geringem bzw. fraglichem krebsprädisponierendem Einfluß

Als gering bzw. fraglich ist der krebsprädisponierende Einfluß von Übergewicht, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Schilddrüsenunterfunktion bei Frauen in der Menopause anzusehen. Dies gilt ebenso für einige soziologische, psychische und immunologische Faktoren, über deren Bedeutung bislang keine gesicherten Hinweise vorliegen. Fraglich dispositionserhöhend sind schließlich Traumen im Brustdrüsenbereich, der Einfluß von Viruspartikeln in der Muttermilch sowie Störungen bzw. Einschränkung der Laktation. Auf die Bedeutung des Stillverhaltens wird bei der Darlegung der eigenen Erhebungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom nochmals eingegangen. Geringe Unterschiede in der Seitenlokalisation des Krebses zugunsten der linken Brust sind wahrscheinlich auf das etwas größere Volumen des Drüsengewebes auf dieser Seite zurückzuführen (CLEMMESEN); darüber hinaus wird ein Zusammenhang mit dem Stillverhalten diskutiert (KESSLER).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß beim Brustkrebs eine Vielzahl von Faktoren ursächlich zusammenwirken. Da die Brustdrüse ein direktes Erfolgsorgan hormonaler Einflüsse darstellt, sind endokrinologische Einflüsse vielfältiger Art als ein wesentlicher Inzidenzfaktor anzusehen. Dazu treten genetische bzw. hereditäre, anatomische (übergroße Empfindlichkeit des Brustdrüsenepithels, Vorerkrankungen der Brustdrüse), vielleicht auch mit gewissen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten zusammenhängende Faktoren. Nicht zu unterschätzen ist die Bedeutung einer intensiven ionisierten Strahlung als karzinogenes Agens. Trotz aller Anstrengungen in den letzten Jahrzehnten zur Analyse der Brustkrebspathogenese sind unsere diesbezüglichen Kenntnisse bis heute noch recht lückenhaft.

B. Diagnostik des Mammakarzinoms

Die Prognose des Mammakarzinoms wird in erster Linie vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, d.h. vom Ausmaß des Karzinomfalls bei Therapiebeginn, von der Tumorgröße und vom regionären Lymphknotenbefall, und nur bedingt durch die Art der Therapie beeinflußt (HAAGENSEN). Bei der Mehrzahl der Mammakarzinome ist auch heute noch zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns das prognostisch günstige, lokalisierte Stadium überschritten, bestehen bereits Lymphknotenmetastasen oder gar schon Fernmetastasen. Nach statistischer Wahrscheinlichkeit ist ein Tumor von 1 cm Durchmesser bei 30 % der Patientinnen bereits metastasiert (GSCHNITZER).

Eine Verbesserung der Behandlungserfolge beim Mammakarzinom mit Hilfe der heute angewendeten Therapieverfahren dürfte nur durch Fahndung nach Vor- und Frühstadien bzw. durch eine Früherkennung des Brustkrebses zu erwarten sein.

Frühdiagnostik heißt, Mammakarzinome bereits in einem Stadium mit hoher Heilungswahrscheinlichkeit zu entdecken (CALLIES). Sie wird heute unter Nutzung zahlreicher klinischer und apparativer Möglichkeiten verstärkt angestrebt. Zu den Maßnahmen zur Frühdiagnostik des Brustkrebses zählen (Tab. 7)

1. die Anleitung aller Frauen zur Selbstuntersuchung der Brüste in Abständen von etwa 4 bis 6 Wochen,
2. die einmal im Jahr vorzunehmende Krebsfrüherkennungsuntersuchung durch den Arzt mit Inspektion und Palpation der Brüste bei entblößtem Oberkörper,
3. bei allen Verdachts- und Risikofällen die Hinzuziehung apparativer Untersuchungsmethoden, einzeln und kombiniert, zum Beispiel von Mammographie und Thermographie, ggf. in Verbindung mit der Punktionszytologie bzw. Probeexzisionsbiopsie zur Differenzierung von Gewebsveränderungen in der weiblichen Brust.

1. Selbstuntersuchung der Brust

Die beste Prophylaxe gegen einen fortgeschrittenen Brustkrebs

ist die regelmäßige Untersuchung der Brüste durch die Frauen selbst ab 30. Lebensjahr etwa im Abstand von 4 bis 6 Wochen (am zweckmäßigsten zwischen 8. bis 10. Zyklustag). Die Abtastung erfolgt am besten beim Waschen an der nassen und eingeseiften Brust, da sich hierbei Knoten und Verhärtungen des Drüsenkörpers leichter erfassen lassen als bei trockener Haut (BARTH).

Ein bei regelmäßiger Betastung erfaßter umschriebener Knoten in der Brust ist das häufigste Erstsymptom eines Mammakarzinoms. Jedoch stellt er kein Frühsymptom im engeren Sinne dar, da er bei seiner Entdeckung bereits eine faßbare Größe erreicht haben muß. Im Falle des Unterlassens der Selbstuntersuchung der Brust bleibt dagegen seine Erkennung dem Zufall überlassen; während jener Verschleppungszeit verschlechtern sich die Chancen einer möglichen Behandlung oder Heilung des Brustkrebses oft entscheidend.

Zahlreichen Untersuchungen über die Tumorstadiumsgeschwindigkeit zufolge, ist die klinisch okkulte Entwicklungsphase eines Mammakarzinoms wesentlich länger als ursprünglich angenommen wurde (SCHWARTZ, PHILIP und LEGAL, BJURSTAM und Mitarb.). Die Entwicklung des Tumors wird mit einem Eisberg verglichen, von dem der größere Teil in die Zeitspanne der okkulten Phase fällt. McDONALD hat unter Zugrundelegung einer Tumorstadiumsverdoppelungszeit von 100 Tagen errechnet, daß die präklinische Phase eines Mammakarzinoms acht Jahre beträgt, bis das Karzinom einen Durchmesser von 1 cm erreicht. Berücksichtigt man eine mittlere Überlebenszeit bei unbehandelten Patientinnen von 27 bis 30 Monaten vom Zeitpunkt einer palpablen Tumorstadiumsgröße von 1 cm, so ergibt sich ein Verhältnis der präklinischen zur klinischen Phase von 8 Jahren zu 2 1/2 Jahren. Die präklinische Phase eines Mammakarzinoms beträgt dementsprechend etwa drei Viertel der Gesamtzeitspanne (McDONALD, FRISCHBIER und LOHBECK).

Die Häufigkeit, in der von Patientinnen selbst ein Knoten in der Brust erkannt wird und sie zum Arzt führt, wird von den Autoren sehr unterschiedlich angegeben: UNGEHEUER und LODERS sprechen von zwei Drittel, SCHLAG und Mitarb. von 80 %,

FRISCHBIER und LOHBECK von 90 %, KESSLER von 70 % bis 97 %, ZENKFF und SCHAUDIG von 97 % und STOLL sogar von 98 %.

Im Krankengut von HAAGENSEN hatten 85,3 % der Frauen den Tumor bemerkt. Durch bessere Aufklärung der Bevölkerung über die Verdachtssymptome und die Methodik der Selbstuntersuchung konnte er eine Verkürzung der Verschleppungszeit vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung in den Jahren 1943 bis 1955 von 7,5 Monaten (im Mittel) auf 4,9 Monate im Zeitraum von 1956 bis 1967 registrieren.

Im Krankengut von GERSHON-COHEN und Mitarb. entdeckten mehr als 95 % der Frauen ihr Mammakarzinom selbst. Die Karzinome waren jedoch zu diesem Zeitpunkt meist größer als 3,5 cm im Durchmesser und wiesen zu 65 % eine axilläre Metastasierung auf. Dementsprechend betrug auch die 5-Jahres-Überlebensrate nur knapp 50 %.

2. Krebs-Früherkennungsuntersuchung durch den Arzt

Die gesetzlich eingeführte Krebsvorsorgeuntersuchung bei der Frau ab dem 30. Lebensjahr schließt auch die Brust mit ein. Die einmal im Jahr durch den Arzt vorzunehmende Untersuchung besteht in der Inspektion und Palpation der Brüste und der regionären Lymphknoten bei voll entblößtem Oberkörper nach vorausgegangener Erhebung einer gezielten Anamnese. Außerdem sollen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung alle Frauen zu einer monatlichen Selbstkontrolle der Brüste angehalten werden.

Ergeben Anamnese sowie Inspektion und Palpation durch den Arzt ein definiertes Brustkrebsrisiko oder einen verdächtigen Befund, gilt es, jene Patientinnen umgehend einer umfassenden diagnostischen Abklärung, einschließlich Mammographie und Biopsie, und im Falle einer Bestätigung der vermuteten Diagnose Mammakarzinom s o f o r t einer klinischen Behandlung zuzuführen.

Die Anamnese gibt im Einzelfall wichtige Hinweise auf eine familiäre Belastung, für die individuelle Bewertung des Brustkrebsrisikos sowie über Beschwerden und Beobachtungen im Bereich

der Brüste.

Für die Beurteilung des Brustbefundes können vielfältige anamnestische Angaben von Nutzen sein:

- Angaben über das Stillverhalten (Dauer, Bevorzugung einer Brust),
- Hinweise auf eine abgelaufene Mastitis mit oder ohne Abszeß, kosmetische Operationen oder Biopsien,
- Einnahme oder Absetzen von Hormonpräparaten,
- vom Menstruationszyklus unabhängige Schmerzen in der Brust als zweithäufigstes Frühsymptom beim Mammakarzinom (HERNANDEZ-RICHTER, PÜSCHL und WUPPERMANN, KESSLER),
- traumatische Einwirkungen auf die Brust, die von Patientinnen häufig als Ursache für den Brustkrebs angeschuldigt werden,
- Wachstumsgeschwindigkeit von Knoten (sehr rasch bei Cysten, langsam bei soliden Tumoren),
- Sekretabsonderungen aus einer Brust, akut einsetzend oder länger dauernd,
- Zeitpunkt und Gründe für früher erfolgte Röntgenuntersuchungen bzw. -bestrahlungen.

Die klinische Untersuchung beginnt mit der Inspektion der Brust, welche an der sitzenden oder stehenden Frau in zwangloser Haltung bei möglichst optimaler Beleuchtung vorgenommen wird, und erfaßt im Einzelfall

- Form, Größe und Seitenunterschiede der Brüste,
- Einziehung der Haut (Plateaubildung), aber auch der Brustwarze,
- umschriebene Rötungen und Schwellungen der Haut (Orangen- bzw. Apfelsinenschalenhaut),
- Ekzeme der Mamille und des Warzenhofes (Morbus Paget),
- band- und bogenförmige Einziehungen der Brusthaut,
- Hinweise auf frischere oder ältere Traumen sowie Narben,

- Absonderungen der Brust wässeriger, seröser, blutiger, milchiger Art.

Nach HAAGENSEN kann grundsätzlich jede Flüssigkeitsabsonderung aus der Mamille, gleich welcher Art und Farbe, durch einen gut- oder bösartigen Prozeß bedingt sein. Auch steht eine blutige Absonderung in keiner Relation zum Ausbreitungsgrad eines Karzinoms.

Die bimanuelle Palpation der Mammae sowie der regionären Lymphknoten bezweckt vor allem

- eine Prüfung der Hautverschieblichkeit und der Konsistenz der tieferen Gewebsabschnitte,
- eine Resistenzlokalisation in Beziehung zur Haut und zur vorderen Thoraxwand,
- eine Austastung der Axillae und der Schlüsselbeingruben nach vergrößerten Lymphknoten, schließlich
- das Ausstreichen der einzelnen Quadranten der Brustdrüse bei Angaben über eine mamilläre Sekretion.

Leider gibt es außer dem Nachweis einer umschriebenen Resistenz in der Brust kaum ein Kriterium für die Frühdiagnose eines Mammakarzinoms. Symptome wie das Plateauphänomen nach JACKSON, Apfelsinenschalenhaut und Mamilleneinziehung signalisieren im allgemeinen ein bereits fortgeschrittenes Karzinom.

Die Angaben über die Treffsicherheit von Inspektion und Palpation im Rahmen der Diagnostik des Mammakarzinoms schwanken erheblich, nicht zuletzt in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Krankengutes. Sie beträgt nach SCHLAG und Mitarb. je nach Tumorstadium und Karzinomtyp 50 bis 85 %. Die Analysen ihres eigenen Patientengutes zeigten, daß annähernd 80 % aller Brustkrebserkrankungen zur Zeit noch durch die Erkrankten selbst entdeckt und nur 8 % im Rahmen spezieller Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert wurden.

Nach einer Sammelstatistik von BJURSTAM und Mitarb., in die die Ergebnisse von fünf Publikationen aus den Jahren 1961 - 1970

eingingen, kann die klinische Untersuchung in 75 % bis 80 % der Fälle von Mammarkarzinom eine konkrete Diagnose präoperativ liefern. ARCARY und WILSON geben hingegen an, daß die klinisch gestellte Diagnose "Karzinom" nur zu 68 %, die Diagnose "wahrscheinlich Karzinom" sogar nur zu 58 % histologisch bestätigt wurde.

Nach STRAX werden etwa 20 % der Karzinome bei Screeninguntersuchungen nicht entdeckt. Dies gilt besonders für Tumoren mit einem Durchmesser unter 0,5 cm. Bei Geschwülsten, die kleiner als 2 cm sind, beträgt die Treffsicherheit von Inspektion und Palpation eins zu fünf (SEIFERT).

BJURSTAM und Mitarb. kamen zu dem Ergebnis, daß die Differenzierung zwischen gutartigem Befund und Mammarkarzinom um so schwieriger wird, je kleiner das Karzinom ist. Ihren Angaben zufolge wurde bei Vorliegen eines Brustkrebses auf Grund der klinischen Untersuchung die Diagnose eines Karzinoms oder eines Karzinomverdacht in den Stadien T_1 bis T_4 nach dem TMN-System in folgender Häufigkeit gestellt:

Stadium	Tumorgröße im Durchmesser	Diagnose in %
T_1	kleiner als 2 cm	14 %
T_2	2 bis 5 cm	65 %
T_3	5 bis 10 cm	90 %
T_4	Über 10 cm	100 %

Ungleich größer ist die Effektivität gezielter Brustkrebs-Vorsorgeuntersuchungen. Als Zielgruppen kommen auf Grund epidemiologischer Untersuchungen in Betracht:

- Frauen jenseits des 45. Lebensjahres, speziell ohne Geburten bzw. die nicht gestillt haben,
- Frauen mit familiärer Krebsdisposition (Brust- bzw. anderweitiger Organkrebs in der Familie, speziell bei Mutter oder Schwester),
- Frauen mit Mastopathien, speziell von proliferativem Typ,

bzw. bei denen bereits eine diagnostische Exstirpation aus der Mamma vorgenommen worden ist.

Es stellt sich jedoch die Frage, ob man bei jenem Patientinnenkreis eine engmaschige Überwachung durch Inspektion und Palpation vornehmen soll oder, den Empfehlungen der Deutschen Krebshilfe, aber auch der KBV in der Bundesrepublik (Merkblatt Nr. 7/Mai 1975) folgend, auch ohne Vorliegen eines konkreten Krebsverdachtes auf Grund des erhöhten Brustkrebsrisikos über das Basis-Untersuchungsprogramm hinaus zusätzlich die Mammographie in die Vorsorgeuntersuchungen einbeziehen sollte.

3. Zusätzliche Untersuchungsmethoden zur Verbesserung der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms

Die klinische Untersuchung der Brüste stellt zwar die Basis jeder ärztlichen Vorsorgeuntersuchung dar und ist hierin bislang durch keine andere Methode ersetzbar; die Treffsicherheit hängt jedoch weitgehend vom Karzinomtyp und vom Tumorstadium ab und ist im Frühstadium des (noch) nicht tastbaren Brustkrebses am geringsten. Eine Entdeckung von Tumoren unter 0,5 cm Durchmesser ist im allgemeinen aufgrund des ausschließlichen Inspektions- und Palpationsbefundes der Brust nicht zu erwarten. Etwa 20 % der Mammakarzinome werden bei Screeninguntersuchungen nicht erfaßt (STRAX).

Wie bei allen Karzinomerkrankungen hängt auch beim Brustkrebs die Prognose von der Früherkennung und von der Frühbehandlung ab. Nach wie vor entsteht in einem beachtlichen Prozentsatz vor dem unvermeidbaren chirurgischen Eingriff ein unnötiger Zeitverlust mit schwerwiegenden Folgen, sei es infolge Gleichgültigkeit bzw. durch ängstliches Zögern der Patientin oder aber ärztlicherseits durch Unkenntnis in der klinischen Beurteilung von Mammatumoren, durch Verschleppung der Diagnostik sowie durch Anwendung insuffizienter diagnostischer Verfahren.

Unter allen Organkrebsen stellen die Trägerinnen von Mammakarzinomen die größte Aufschieberate. Die Tatsache, daß Angehörige von Ärzten und Juristen hierbei an erster Stelle stehen, zeigt,

daß mangelnde Aufklärung mindestens nicht den einzigen Grund für den patientenbedingten Aufschub darstellt (REMÉ).

Die durchschnittliche Verschleppungszeit des Mammakarzinoms betrug in Österreich von 1960 bis 1973 8 bis 10 Monate, in den USA 5 Monate (JUDMAIER). HERFARTH sowie SCHLAG und Mitarb. ermittelten 1977 anhand von 172 Mammakarzinomen des Jahres 1976 Häufigkeit, Dauer und Ursachen der sog. fatalen Pause, d. h. der Verzögerung zwischen Tumornachweis und Therapiebeginn. Sie fanden bei 25 % der Frauen mit Mammakarzinom eine fatale Pause von mehr als einem halben Jahr, im Durchschnitt von 8 Monaten. Annähernd die Hälfte jener Patientinnen verschleppte selbst die Erkrankung. Bei 35 % wurde ärztlicherseits der von den Frauen palpierter Tumor zunächst nicht weiter abgeklärt, bei 14 % erfolgte trotz vorhandenem Palpationsbefund aufgrund einer unauffälligen bzw. fehlgedeuteten Mammographie keine weitere diagnostische Abklärung. Nach Untersuchungen von KESSLER aus den Jahren 1960 - 1963 betrug die Verschleppungszeit bis zur ersten ärztlichen Untersuchung mit Entdeckung des Brustkrebses im Durchschnitt 4,7 Monate.

RIMSTEIN und STENKVIST untersuchten in Finnland an 115 Frauen mit Mammakarzinom die Verschleppung der Krebserkennung durch den Arzt. Insgesamt 20 % aller "verschleppten Diagnosen" gingen zu Lasten der Ärzte, 6 % jener Patientinnen waren jünger, 14 % älter als 50 Jahre.

Als Gründe für die ärztlicherseits verursachte Verschleppung der Brustkrebserkennung ergaben sich

- ungenügende Klärung tastbarer oder verdächtiger Knoten,
- fehlerhafte Entnahme von Gewebe durch den Operateur,
- Fehlbeurteilungen von Epithelveränderungen bei der histologischen Untersuchung,
- ungenügende Nachsorge nach Entfernung eines klinisch verdächtigen Tumors.

In Anbetracht der großen Bedeutung einer Früherkennung des Brustkrebses für das Schicksal der Erkrankten gilt es, durch

Kombination der klinischen Untersuchung mit apparativen Verfahren die Diagnostik des Mammakarzinoms, insbesondere die Erfassung klinisch noch nicht palpabler oder frühinvasiver Karzinome, erfolgreicher zu gestalten und damit die Heilungschancen zu verbessern, andererseits aber auch die Zahl unnötiger Probe- bzw. Tumorexzisionen zu reduzieren.

Durch den Einsatz zusätzlicher Untersuchungsverfahren, speziell in Verdachts- und in Problemfällen, gelingt es, ein Mammakarzinom mit größerer Treffsicherheit zu diagnostizieren, nachdem dies Inspektion und Palpation allein "nur in gut der Hälfte der Fälle" (FRISCHBIER und LOHBECK) ermöglichen.

Wichtige Voraussetzungen für den sinnvollen und rationellen Einsatz der verschiedenen Untersuchungsverfahren mit dem Ziel einer Verbesserung der Frühdiagnose des Mammakarzinoms sind

- Kenntnis der Treffsicherheit und der Grenzen ihrer Aussagekraft, allein und in Kombination mit anderen Methoden,
- ein vertretbarer technischer und personeller Kostenaufwand,
- eine zumutbare Belastung bzw. Belästigung der Patientinnen,
- ein geringes Risiko für das Auftreten somatischer und genetischer Schäden durch die Untersuchungen.

Die zur Zeit am häufigsten angewendeten Untersuchungsverfahren zur Verbesserung der (Früh-)Diagnostik des Mammakarzinoms lassen sich hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Indikationen in vier Gruppen einteilen (nach FRISCHBIER und LOHBECK):

1. Untersuchungsmethoden, die sich zur Vorsorge- bzw. Reihenuntersuchung eignen, da sie Karzinome früher und sicherer als die alleinige Palpation aufdecken, z.B. die Mammographie,
2. Untersuchungsmethoden, die im Rahmen von Vorsorge- bzw. Reihenuntersuchungen als Zusatzverfahren zu den Methoden

der ersten Gruppe eine Verbesserung der Frühdiagnostik mit sich bringen, z.B. die Thermographie, die Sonographie, die Punktions- und Exzisionszytologie sowie die Lymphographie.

3. nur bei speziellen Indikationen einsetzbare Methoden, wie z.B. die Xeroradiographie, die Pneumozysto- und Galaktographie,
4. noch nicht ausreichend erprobte bzw. technisch noch nicht ausgereifte, jedoch ausbaufähige Verfahren, wie z.B. angiographische Methoden und die Isotopendiagnostik.

Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über die Wertigkeit und Treffsicherheit der wichtigsten Untersuchungsmethoden bei der Früherkennung des Mammakarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Mammographie, als der ältesten, verbreitetsten und zur Zeit klinisch bedeutungsvollsten Methode, gegeben werden.

a. Mammographie

Die Mammographie stellt gegenwärtig die zuverlässigste und anerkannteste apparative diagnostische Zusatzmethode dar.

Die wichtigsten Ziele der Mammographie sind die frühzeitige Erfassung nicht tastbarer, klinisch okkulten Karzinome, mitunter auch von präinvasiven Neoplasien und von Vorstufen, wie des Carcinoma in situ. Die Mammographie ermöglicht somit eine Vorverlegung der Karzinomdiagnose. Sie verspricht sogar eine Verbesserung der Lebenserwartung durch die Frühbehandlung (STRAX).

Mit Hilfe der Röntgenstrahlen gelingt jedoch nur die Erfassung von Makrostrukturen und von Unterschieden der Gewebsdichte, hingegen nicht von feingeweblichen Änderungen des Strukturmußters, wie sie im Verlaufe von Reifung und Alterung, Gravidität oder von Erkrankungen des Drüsenkörpers auftreten. Hier liegen die Grenzen der Mammographie, welche in allen Verdachts- und Risikofällen sowie zur Differenzierung tastbarer Tumoren der Brustdrüse in gut- und bösartige den Einsatz weiterer apparativer Untersuchungen, zum Beispiel der Thermographie, der

Punktionszytologie und ggf. der diagnostischen Exstirpation, erforderlich macht.

Auch beim palpatörisch gesicherten Mammakarzinom ist eine Röntgenuntersuchung beider Brüste mittels Mammographie angezeigt. Neben der Befunddokumentation ermöglicht sie eine Klärung der Dignität, die Bestimmung von Lokalisation, Größe und Ausdehnung sowie die klinische Stadienzuordnung des Tumors, schließlich den Nachweis eines multizentrischen Karzinoms bzw. eines okkulten Zweitkarzinoms der kontralateralen Seite (EGAN, ZIPPEL und CITOLER).

Im Mammogramm geben sich Karzinome ab einer Größe von 0,5 cm Durchmesser durch verschiedenartige, teils typische, teils uncharakteristische Veränderungen der Brustdrüse zu erkennen. Als typische Malignitätsmerkmale bei der Mammographie gelten unter anderen sternförmige Verdichtungen des Drüsenkörpers mit Ausläufern, gruppierte Mikroverkalkungen, gleichmäßig dichte, teils glatt, teils unscharf begrenzte Schatten, ungleichmäßige band- und netzförmige Schatten sowie kornähnenähnliche Verbreiterung einzelner Milchgänge. Suspekt sind auch umschriebene Verdickungen und Einziehungen der Haut oder der Brustwarze. Jene pathologischen Kriterien können einzeln oder kombiniert auftreten (FRISCHBIER und LOHBECK, BARTH).

Bei der radiologischen Untersuchung der Brust mit der Mammographie unterscheidet man zwei unterschiedliche Bildaufzeichnungssysteme: Die in der Bundesrepublik Deutschland verbreitete Filmmammographie entspricht der herkömmlichen Röntgenbilddarstellung. Die in den USA vorwiegend eingesetzte Xeromammographie bzw. Xeroradiographie beruht hingegen auf einem nicht an eine Dunkelkammer gebundenen photoelektrischen Abbildungsprozeß. Die fertigen Negativ- oder Positivbilder können hierbei im Tageslicht betrachtet und ausgewertet werden.

Nach FRISCHBIER und LOHBECK bedeutet die Xeroradiographie keine Alternative zur Mammographie. Sie ist auf Grund ihres besseren Auflösungsvermögens bei besonders voluminösen, dichten und strahlenundurchlässigen Mammas (jugendlicher, stroma-reicher Drüsenkörper, Mastopathie, Gravidität) indiziert, wo

sie bei relativ kurzer Belichtung und niedriger Strahlenbelastung eine Verringerung der diagnostischen Versagerquote mit sich bringen kann. Neueren Publikationen im deutschen Schrifttum zufolge bestehen keine wesentlichen Unterschiede in der Aussagekraft zwischen Film- und Xeromammographie (HOPPE und SCHNEIDER, WEGENER, WILLGEROTH und Mitarb.).

Der effektive Wert der Mammographie wurde in zahlreichen Reihenuntersuchungen bei der Aufdeckung okkultter Mammakarzinome und deren Vorstufen klar erkannt. Durch die Ergebnisse der HIP-Studie (Health Insurance Plan des Staates New York) wurde erstmals in einer großen, kontrollierten Studie eine Senkung der Brustkrebsmortalität durch Reihenuntersuchung einschließlich Mammographie bewiesen. Einer Publikation von SHAPIRO aus dem Jahre 1977 zufolge wurde hierbei ein Drittel der Karzinome allein durch die Mammographie gefunden.

1973 wurde in den USA ein weiteres Großprojekt vom National Cancer Institut und der American Cancer Society ins Leben gerufen (BCDDP), in das mittlerweile über 280 000 Frauen aufgenommen wurden. Aufgrund einer Veröffentlichung von SMART aus dem Jahre 1979 ergab sich eine wesentlich höhere Trefferrate als bei der HIP-Studie. So wurden zum Beispiel bei unter 50jährigen Frauen allein durch die Mammographie 44 % der Karzinome, in der HIP-Studie hingegen nur 19 % gefunden. Der Anteil der Patientinnen mit Lymphknotenbefall lag etwa 5 % niedriger als in der HIP-Studie (27 % gegenüber 32 %).

Die Treffsicherheit der mammographischen Untersuchung im Rahmen der Mammakarzinom-Diagnostik wird mit 80 bis 95 % angegeben (BINDEWALD, GEIER und SCHLAG, GELINSKY, HIRCHE und KOSIN, KARSELL, KREUZER und Mitarb.). Bei optimaler Ausführung erzielt der speziell ausgebildete radiologische Facharzt mit der Mammographie eine richtige positive Trefferrate von 96 % für alle Mammakarzinome und von 90 % für die Karzinome im Frühstadium von T_0 und T_1 (HOPPE). Gegenüber der Inspektion und Palpation der Brust besitzt die Mammographie eine Überlegenheit von 20 % (STRAX). Zwei Drittel der ausschließlich mammographisch entdeckten Karzinome bei Screening-Untersuchungen

sind einem Karzinomfrühstadium zuzuordnen (MOSKOWITZ).

Umfassende Studien von Mc MAHON, von MOSKOWITZ sowie von SHAPIRO liefern gute Belege, daß zumindest in der Altersgruppe der Frauen von 50 - 59 Jahren zusätzlich zur jährlichen klinischen Untersuchung die routinemäßige Mammographie die Sterblichkeit an Brustkrebs zu vermindern vermag. Dagegen ist es noch eine strittige Frage, ob die Altersgrenze für die routinemäßige Mammographie auf das 40. Lebensjahr herabgesetzt werden sollte, nachdem die Sicherheit der mammographischen Karzinomdiagnose bei Frauen unter 45 Jahren nur zwischen 50 und 60 % liegt (EGAN, GELINSKY und Mitarb., STRAX sowie VENET, STRAX, VENET und SHAPIRO).

Obgleich die Mammographie das derzeit konkurrenzlos beste Verfahren zur Früherkennung des Mammakarzinoms darstellt (STEGNER), werden gegen ihren routinemäßigen Einsatz als Screening-Verfahren vor allem folgende drei Einwände vorgebracht:

- der kostspielige technische Aufwand,
- die unzureichende Zahl entsprechend qualifizierter Röntgendiagnostiker,
- die Gefahr genetischer und somatischer Schäden durch subsequeute Strahlenexpositionen.

Es erhebt sich zu Recht die Frage, ob sich der enorme Kostenaufwand der Röntgenreihenuntersuchungen im Vergleich mit der Zahl und der Prognose der entdeckten Karzinome lohnt. Nach BARTH müssen etwa 1000 beschwerdefreie Frauen mammographiert werden, bevor ein klinisch okkultes Karzinom entdeckt wird. Entsprechend groß sind die Kosten eines Vorsorgeprogramms. RICHTER und RAUSCH schätzen sie auf 2,8 Millionen DM für jedes heilbare Mammakarzinom, wenn allerdings von einer jährlich wiederholten Mammographie bei a l l e n 30- bis 40jährigen Frauen ausgegangen würde.

Nach OTT müßten zur Durchführung der Reihenmammographie in der BRD etwa 3000 Röntgenologen allein für diesen Zweck zur Verfügung stehen. Demgegenüber waren 1974 jedoch nur ungefähr 1500 Fachärzte tätig (zitiert nach KESSLER). Entsprechende Röntgen-

reihenuntersuchungen der Brustdrüse scheitern schon allein am personellen Aufwand.

Eine heftige Diskussion über den Nutzen und das Risiko der Mammographie wurde in den letzten Jahren durch Veröffentlichungen, zunächst in den USA, später auch in Europa, ausgelöst, die einen Zusammenhang zwischen Strahlenbelastung und Brustkrebsinduktion aufzuzeigen suchten. Einseitige, unsachliche Berichte in den Massenmedien führten zu einer beachtlichen Verunsicherung der Bevölkerung und zu einem Rückgang der Frequenz an Mammographien. Ausgelöst wurde die Diskussion über eine mögliche Karzinominduktion durch die Mammographie vor allem durch zwei Berichte des "United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation" (UNSCEAR-Report, 1972) sowie des amerikanischen "Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations" (BEIR-Report, 1972), die den Wissensstand über biologische Wirkungen ionisierender Strahlung zusammenfassen und Abschätzungen über das strahlenbedingte Risiko einer Karzinogenese in verschiedenen Organen enthalten. 1977 veröffentlichte UPTON die Ergebnisse mehrerer retrospektiver Studien zum erhöhten Brustkrebsrisiko nach Strahlenbelastung, was das National Cancer Institute zu einer Einschränkung des Massenscreenings unter Verwendung der Vorsorgemammographie veranlaßte.

Die Risikoberechnungen über eine karzinogene Wirkung der Röntgenstrahlung auf das Mammaparenchym durch die Mammographie beruhen auf Erhebungen

- bei 5540 die Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki Überlebenden Frauen, die einer einzigen, kurzzeitigen Ganzkörperstrahlenbelastung zwischen 10 und 100 rd ausgesetzt waren und von denen 20 Jahre später 15 Frauen an Brustkrebs erkrankten, obgleich statistisch nur fünf Erkrankungen zu erwarten waren,
- bei 271 tuberkulosekranken Frauen, bei denen im Rahmen einer Pneumothoraxbehandlung über einen langen Zeitraum Röntgendurchleuchtungen des Thorax mit einer geschätzten

Gesamtstrahlenbelastung zwischen 50 bis 7000 R durchgeführt wurden und von denen 13 Frauen gegenüber nur einer Frau in der Kontrollgruppe an Brustkrebs erkrankten,

- bei 606 Frauen, die vor 30 Jahren wegen einer Mastitis im Wochenbett bzw. während der Stillperiode (vor der Antibiotika-Xra) mit einer prompt wirkenden Röntgenentzündungsbestrahlung (Gesamtdosis 50 bis 450 R) behandelt wurden und von denen 13 Frauen an Brustkrebs erkrankten, während statistisch nur mit 5,8 Erkrankungen zu rechnen war.

Trotz jener ungewöhnlichen, mit der Mammographietechnik nicht vergleichbaren Strahlenbelastungen und trotz statistischer Unsicherheit sind von den Beobachtungen einer vermehrten Karzinominzidenz bei den drei Personengruppen Hochrechnungen über ein Verhältnis zwischen geschätzter Strahlendosis und Karzinomrisiko angestellt worden, obgleich eine Übertragung der gewonnenen Risikowerte auf die Mammographie von vornherein fragwürdig erscheint.

Die Diskussion über die Strahlenrisiken durch Mammographie-Untersuchungen griff auch auf die Bundesrepublik Deutschland über. Während RICHTER und RAUSCH die in den USA gewonnenen Ergebnisse im wesentlichen bestätigten, setzten sich HOFFKEN, HEUSS, FRISCHBIER und LOHBECK sowie zahlreiche weitere Autoren kritisch mit den Voraussetzungen, den Berechnungsgrundlagen und den eventuellen Folgen aus der eingeschränkten Anwendung der Mammographie auseinander. Ihres Erachtens spricht alles dagegen, daß man die einmaligen hohen Strahlendosen bei den drei erwähnten Patienten-Gruppen mit einer über viele Jahre und Jahrzehnte verteilten Minimal-Röntgendosis bei der Mammographie gleichsetzen kann. Diesen fragwürdigen Risikoabschätzungen stellen sie darüber hinaus den klar definierbaren Nutzen der Mammographie im Rahmen der Frühdiagnostik des Brustkrebses gegenüber.

Zwecks Senkung der Strahlenbelastung bei Röntgenreihenuntersuchungen werden verschiedene Möglichkeiten empfohlen, die jedoch bislang keine generelle Zustimmung fanden: Reduzierung der Strahlendosis durch Beschränkung auf eine einzige Aufnahme

pro Brust im schrägen Strahlengang, durch Verwendung empfindlicherer Film-Systeme, durch Entwicklung von Streustrahlenrastern mit verbesserter Detailerkennbarkeit, schließlich durch Verlängerung der Kontrollintervalle bei klinisch unauffälligen Frauen mit einem unverdächtigen mammographischen Befund (auf ca. zwei Jahre) bei zwischenzeitlichen klinischen Untersuchungen.

Somit stehen heute der generellen Einführung der Mammographie in die Brustkrebsvorsorge nicht die befürchteten Strahlenrisiken, sondern der enorme finanzielle und personelle Aufwand entgegen.

Unter Berücksichtigung strahlenbiologischer Fakten sowie der ansteigenden Inzidenzrate des Mammakarzinoms mit zunehmendem Alter hat die von der "Deutschen Krebshilfe" beauftragte Expertenkommission folgenden Indikationskatalog zum Einsatz der Mammographie bei der Früherkennung des Brustkrebses erarbeitet:

1. Bei Frauen mit verdächtigen Veränderungen (Knoten, Einziehung der Haut und der Brustwarze, Absonderungen aus der Brustwarze, umschriebene Schmerzen) muß umgehend eine Abklärung durch Mammographie oder durch weitere entsprechende Maßnahmen (einschließlich der Probeexstirpation) erfolgen. Hierbei ist die Strahlenbelastung angesichts des Risikos einer zu späten Diagnose und Behandlung unerheblich.
2. Bei Frauen ohne verdächtige Veränderungen kann die Mammographie bei den Vorsorgeuntersuchungen ab dem 40. Lebensjahr vor allem auf persönlichen Wunsch oder bei Krebsangst durchgeführt werden. Das Untersuchungsintervall muß auf Grund der erhobenen Befunde festgelegt werden. Das übliche Intervall soll etwa 2 Jahre betragen. Ab dem 50. Lebensjahr können einjährige Intervalle eingehalten werden, falls dies ärztlicherseits für erforderlich gehalten wird.
3. Bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko ist die Mammographie auch in jüngeren Altersgruppen bzw. mit kürzeren Intervallen angezeigt. Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko ist anzunehmen bei Frauen,

- die wegen einer Krebserkrankung der anderen Brust behandelt worden sind,
 - die auf Grund eines mammographischen oder feingeweblichen Untersuchungsergebnisses ein erhöhtes Krebsrisiko erwarten lassen.
 - Weitere Risikofaktoren, z.B. familiäre (Brust-) Krebsdisposition, werden noch diskutiert.
4. Eine Basismammographie kann als einmalige Untersuchung etwa ab dem 30. Lebensjahr vorgenommen werden. Sie kann bei späteren Untersuchungen als Vergleich dienen. Das Basismammogramm könnte außerdem später eine Bedeutung bei der radiologischen Aufdeckung von Risikofaktoren erlangen.
5. Der untersuchende Arzt muß über ausreichende Erfahrungen in der Durchführung und der Auswertung der Mammographie verfügen. Außerdem sind Qualitätskontrollen zur Überprüfung der apparatetechnischen Bedingungen und der Erkennbarkeit der krankhaften Befunde erforderlich. Die mittlere Gewebedosis in der untersuchten Brust soll nicht mehr als 1 - 2 rad betragen.

Der Wert der röntgenologischen Mammadiagnostik zur Suche und frühzeitigen Erkennung von nicht tastbaren Karzinomen bei besonders gefährdeten Frauen, zur Differenzierung von Krankheiten der Brustdrüse und selbst bei klinischen Reihenuntersuchungen wird heute allgemein anerkannt. Entzündet haben sich Kritik und Diskussionen lediglich am Einsatz der Mammographie zusätzlich zur eingehenden klinischen Brustuntersuchung bei allen symptomlosen Frauen in jährlichen Abständen (BARTH)!

Unsinnig ist nach BARTH die Röntgendiagnostik der Brustdrüse in einem Alter, in dem Mammakarzinome äußerst selten sind, nämlich bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr. Sinnlos sind ferner wiederholte Mammographien in kurzen Abständen bei jungen Frauen mit strahlendichten Brüsten sowie bei Frauen mit stromareichen Mastopathien, bei denen homogene

oder inhomogene konfluierende Verschattungen im Mammogramm die Differenzierung von Strukturen des Drüsenkörpers verunmöglichen und die zusätzliche klinische, thermographische und zytologische Überwachung erforderlich machen. Auch am Ende der Gravidität und während der Laktation ist die Brust sehr strahlendicht und röntgenologisch schlecht beurteilbar.

Zysten in der Brust sollten punktiert, das Punktat zytologisch untersucht, schließlich die Wand der Zyste und ihre Umgebung nach Füllung des Zystenraums mit Luft in einem Pneumozystogramm kontrolliert werden. Röntgenkontrollen erweisen sich bei fibrozystischen Mastopathien in ein- bis zweijährigen Abständen als ausreichend (BARTH).

Bei der Gynäkomastie des Mannes kann die Brust zum Aus-schluß eines malignen Prozesses mammographiert werden. Bei unklarem Röntgenbefund ist immer die operative Entfernung des Drüsenkörpers mit histologischer Untersuchung angezeigt und sicherer als häufige Röntgenkontrollen, zumal sie beim Mann nicht entstellend wirkt.

b. Thermographie

Die Diagnostik des Mammakarzinoms mit Hilfe der Thermographie basiert auf einer umschriebenen Temperaturerhöhung im Tumorbereich. Selbige resultiert aus einer verstärkten Durchblutung der in auffällig großer Zahl das Malignom umgebenden Gefäße und aus regional erhöhten metabolischen Vorgängen. Die Temperaturerhöhung projiziert sich auf die Hautoberfläche, wo durch die Thermographie von der Norm abweichende Wärmemuster sichtbar gemacht und registriert werden können.

Bei den thermographischen Verfahren unterscheidet man, je nach dem Abstand des Thermorezeptors von der Hautoberfläche, zwischen der Distanz-, Tele- oder Infrarot-Thermographie, einem elektronischen Verfahren, das Temperaturdifferenzen festhält, und der Kontakt- bzw. Plattenthermographie, die bei geringem apparativen Aufwand ein direktes Wärmemuster der Haut aufzeigt.

Bei der recht aufwendigen Distanz-, Tele- oder Infrarotthermographie wird die von der Brust abgestrahlte Wärme von einer

Infrarotkamera aufgefangen und in elektromagnetische Impulse umgewandelt, auf einem Monitor sichtbar gemacht und auf Polaroidfilm festgehalten.

Bei der Kontakt- oder Plattenthermographie werden durch direkten Kontakt an der Hautoberfläche von der Norm abweichende Wärmemuster registriert. Das Prinzip des mit einem geringen apparativen Aufwand verbundenen Verfahrens beruht auf der Temperaturempfindlichkeit auf einer wärmeleitenden Folie aufgebrachtener flüssiger Cholesterinkristalle, die temperaturabhängig ihre Farbe ändern. Jene Farbveränderungen, die bereits bei Temperaturunterschieden von 1/10 Grad Celsius zu erkennen sind, entstehen unmittelbar bei Kontakt der Folie mit der zu untersuchenden Brust und sind bei Kontaktunterbrechung sofort wieder rückgängig. Der zeitliche Aufwand für eine kontaktthermographische Untersuchung ist daher gering.

Die Thermographie stellt kein Alternativ-, sondern ein Additivverfahren zur Mammographie dar, von der eine Steigerung der Trefferrate im Rahmen der Frühdiagnostik des Brustkrebses erwartet werden kann. Dies gilt im besonderen bei jungen Frauen mit dichten Brüsten, bei denen die mammographische Diagnose sehr erschwert ist. Ansonsten dürfte der Anteil der Thermographie zur Verbesserung der Diagnostik okkulten Karzinome als Ergänzung zur Palpation und Mammographie nur bei einigen Prozent liegen (FRISCHBIER und LOHBECK).

Die Interpretation von Thermogrammen ist nicht leicht und bedarf, wie bei der Mammographie, entsprechender Erfahrung, um gefährliche Irrtümer und eine Therapieverschleppung zu vermeiden. Im Rahmen der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms kommt beiden Thermographie-Methoden annähernd der gleiche Stellenwert zu.

ISARD und OSTRUM verdanken wir einen interessanten Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethodik an 302 gesicherten Mammakarzinomen. In einer symptomatischen Gruppe mit 270 Karzinomen wurde klinisch in 82 %, mammographisch in 85 % und thermographisch in

nur 72 % die richtige Diagnose gestellt. Durch die kombinierte Anwendung von Klinik und Mammographie betrug die Treffsicherheit 92 %. Eine Kombination der klinischen Untersuchung mit der Thermographie erbrachte eine Treffsicherheit von 88 %, die Kombination von Mammographie und Thermographie von 92 %. In einer anderen Gruppe von 4193 asymptomatischen Frauen betrug die Treffsicherheit, die zur Entdeckung von 32 Karzinomen führte, bei der Mammographie 83 %, bei der Thermographie hingegen nur 61 % und bei kombinierter Anwendung 89 %.

ISARD und OSTRUM kommen zu der Schlußfolgerung, daß bei Frauen ohne suspekte Symptome zwar etwa 60 % der Mammakarzinome durch ein verdächtiges Thermogramm diagnostiziert werden können, die optimalen Untersuchungsbedingungen jedoch in klinischer Diagnostik, Mammographie und Thermographie bestehen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt STRAX; allein 13 % der von ihm festgestellten Karzinome wären unentdeckt geblieben, wenn er sich auf den kombinierten Einsatz von klinischer Untersuchung und Thermographie beschränkt und auf die Mammographie verzichtet hätte.

Nach LOHBECK und FRISCHBIER ist im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen bei symptomlosen Patientinnen die Thermographie zur alleinigen Ergänzung von Inspektion und Palpation wegen der geringen Treffsicherheit bei Präkanzerosen, nicht invasiven Karzinomen und Tumoren des Stadiums T_1 nicht zu verantworten, nachdem die Autoren in ihrer eigenen Vorsorgestudie mit der Plattenthermographie in weniger als 10 % und mit der Infrarotthermographie nur in etwa 20 % klinisch okkulte und nur mammographisch nachgewiesene invasive Karzinome erfassen konnten. Lediglich bei den oberflächlich liegenden und deshalb auch palpablen Karzinomen des Stadiums T_1 lag die thermographische Nachweisquote bei etwa 40 %. Ferner gilt es zu berücksichtigen, daß die Thermographie durch eine wesentlich höhere Rate an falsch positiven Befunden belastet ist als die klinische Untersuchung und vor allem die Mammographie.

Für den Einsatz der Thermographie ergeben sich zur Zeit folgende Indikationen (nach BARTH)

- Ergänzung der Mammographie und der klinischen Untersuchung (Palpation) bei schwierig beurteilbaren Brustdrüsen (z.B. stromareiche, strahlendichte und knotenreiche Brust bei Mastopathie),
- Überwachung gefährdeter Frauen (sog. Risikopatienten) im Intervall zwischen Mammographien,
- Überwachung der operierten und bestrahlten Brust, insbesondere nach Tumorektomie, sowie nach ausschließlicher Bestrahlung eines Karzinoms,
- Prognostische Beurteilung von Karzinomen. "Heiße" Tumoren nehmen im allgemeinen einen ungünstigeren Krankheitsverlauf als "kalte".

c) Sonographie (Ultraschall)

Während die Mammographie und selbst die Thermographie zu anerkannten Untersuchungsmethoden der weiblichen Brust zählen, stellt die Ultraschalluntersuchung der Mamma noch relatives Neuland dar, obgleich WILD und REID bereits 1952 erstmals zweidimensionelle Ultraschallbilder der Brust publizierten.

Die Anwendung von Ultraschall in der Mammadiagnostik beruht auf der Reflexion der Schallwelle (mit Frequenzen oberhalb des Hörschalls), wenn sie auf eine Grenzfläche zwischen Geweben mit unterschiedlichen Schallwellenwiderständen trifft, wie zum Beispiel auf Zysten oder Karzinome. Jene Grenzflächen lassen jedoch einen Teil der Schallenergie durch, so daß mehrere Grenzflächen passiert werden und auch tiefere Gewebsschichten zur Darstellung gelangen.

Die Untersuchung mit Ultraschall, die Sonographie, ist für Patientinnen nicht (strahlen-)belastend und mit keinen Gefahren verbunden. Der Prüfkopf kann entweder mit Hilfe eines dünnen Ölfilms direkt an die Haut gekoppelt werden, oder es finden verschieden geformte Wasservorlaufstrecken Verwendung,

wodurch die Brust während der Untersuchung nicht verformt wird und die Haut sowie die hautnahen Anteile zur Darstellung gebracht werden können.

Pathologische Befunde der Brust können als umschriebene oder diffuse Veränderungen auftreten, wobei nach KRATOCH-WIL zur Differenzierung verschiedene Merkmale herangezogen werden:

- Formveränderungen: Die Form der Veränderungen ist bei gutartigen Prozessen sphärisch, bei malignen Geschwülsten unregelmäßig gestaltet.
- Begrenzung der Läsionen: Sie ist bei benignen Veränderungen, zum Beispiel bei Zysten, scharf, bei Adenomen verbreitert und leicht gezähnt, bei Malignomen unscharf.
- Innenstruktur der Tumoren: Sie fehlt bei Zysten, dagegen findet sich bei Adenomen ein dichtes Reflexmuster. Maligne Veränderungen weisen nur diskrete, zentrale Veränderungen auf.
- Schalldämpfung beim Durchtritt durch das Gewebe: Sie fehlt bei Zysten, da Flüssigkeiten den Schall kaum schwächen. Hinter der Zyste kommt es zentral zu einer starken Überhöhung des Echos, lateral zu Schattenzonen. Bei soliden Tumoren unterliegen hingegen die Schallwellen innerhalb des Gewebes einer so starken Dämpfung, daß zentral hinter dem Tumor eine Schattenzone zu beobachten ist.
- Indirekte Bestimmung des Grades der Schallabschwächung des Gewebes durch wiederholte Untersuchung mit unterschiedlicher Empfängerempfindlichkeit, unter besonderer Beachtung des Bodenechos der Läsion.

Die Treffsicherheit der Sonographie wird bei der Diagnostik des Mammakarzinoms sehr unterschiedlich angegeben und schwankt je nach Untersucher, Leistungsfähigkeit des verwendeten Gerätes und je nach Tumorstadium zwischen 84 % und 96,6 %.

KOLB und Mitarb. konstatierten bei Mammatumoren im Stadium T_2 bis T_4 eine richtige Ultraschalldiagnose in 84 %; im Stadium T_1 konnte hingegen ein Malignitätsverdacht nur in 30 % mittels Sonographie ausgesprochen werden. Karzinome unter 1 cm Durchmesser entzogen sich der Erfassung.

Weitere Untersuchungsergebnisse lassen auf eine Treffsicherheit von fast 90 % in allen Stadien sowie bei der Differenzierung zwischen gut- und bösartigen Tumoren schließen. PLUYGERS beziffert die Treffsicherheit im Stadium T_1 und T_2 mit 96 %, KOBAYASHI und Mitarb. im Stadium T_1 mit 82 %. Tumoren können ab einer Größe von 1,5 cm Durchmesser geortet und punktiert werden (LEVI). Nach PLUYGERS und Mitarb. beträgt die Treffsicherheit bei Zysten fast 100 %, bei Fibroadenomen 98 %; die kleinste Zyste war 3 mm groß.

Die Sonographie stellt eine große Hilfe bei der gezielten Punktion nicht gefüllter und deshalb nicht tastbarer Zysten dar. Dagegen kann sich die Unterscheidung eines tastbaren Tumors in "zystisch", "solide" oder "gemischt" gelegentlich schwierig gestalten. Schließlich erfolgt ihr Einsatz zur postoperativen Kontrolle.

Die Zahl der untersuchten Karzinome und die Erfahrungen mit der Sonographie sind noch nicht ausreichend, um ein endgültiges Urteil über ihren Wert in der Brustkrebsdiagnostik abgeben zu können. Zur Zeit kann sie nur als Ergänzung zur radiologischen Mammadiagnostik betrachtet werden (BARTH). Der Vorteil der Sonographie liegt in der risikolosen Wiederholbarkeit, der Nachteil in den hohen Kosten, so daß sich der Einsatz des Ultraschallgerätes in regelmäßigen Abständen nur bei Risiko-Patientinnen lohnt.

Als Indikationen zur Ultraschalluntersuchung der Brustdrüse gelten

- Differenzierung zwischen soliden und zystischem Tumor,
- Lokalisation nicht tastbarer Zysten und Tumoren zum Zwecke einer Punktion,

- Suche nach klinisch okkulten Karzinomen besonders in strahlendichtem Gewebe,
- Ergänzung zur Mammographie bei differentialdiagnostisch schwierigen Befunden (Mastopathie).

d) Galaktographie

Bei pathologischer Absonderung aus der Mamille ist unter bestimmten Voraussetzungen nach vorausgegangener Mammographie und zytologischer Untersuchung des entnommenen Sekrets eine Galaktographie indiziert. Es handelt sich hierbei um eine röntgendiagnostische Untersuchung, bei der nach Sondierung und Dehnung der Ausführungsöffnungen durch Injektion von wasserlöslichem Röntgenkontrastmittel in die sezernierenden Milchgänge und Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen eine positive Darstellung des Milchgangssystems erfolgt.

Die Galaktographie stellt bei Flüssigkeitsabsonderungen der Mamille außerhalb von Gravidität und Laktation eine wesentliche Ergänzungsuntersuchung zur klinischen Untersuchung, zur Mammographie und zur Zytologie dar. Auffällige und suspekte galaktographische Befunde stellen Füllungsdefekte, Konturunregelmäßigkeiten der Milchgangswandung und Einengungen des Milchgangs bis zum Verschuß mit Abbruch der Kontrastmittelsäule dar. Dabei ist es nicht möglich, zwischen benignen und malignen Proliferationen des Milchgangesepithels zu differenzieren.

Im Vergleich zur Mammographie, Zytologie und zur klinischen Untersuchung wird der Wert der Galaktographie für die Erkennung versteckter Milchgangskarzinome überschätzt. Es ist deshalb auch nicht erforderlich, jenen von vielen Frauen als unangenehm und schmerzhaft empfundenen diagnostischen Eingriff bei jeder sezernierenden Brust vorzunehmen.

Als absolute Indikationen zur Galaktographie gelten (nach BARTH)

- Blutungen aus dem Milchgangssystem,

- ein stark sezernierender Milchgang, unabhängig von der Farbe des Sekrets,
- ein auch schwächer sezernierender Milchgang, wenn andere Untersuchungsverfahren auf intraduktales Epithelproliferationen hinweisen (z.B. mammographisch nachgewiesener Mikrokalk oder eine thermographisch festgestellte warme Mamille),
- spontane oder provozierte Sekretion, wenn sich zytologisch proliferiertes Duktusepithel oder Teile eines Papilloms zeigen.

Dagegen stellen ein bereits klinisch und mammographisch gesichertes Mammakarzinom sowie profuse milchige oder wäßrige, aber auch nur auf starken Druck erfolgende schwache Sekretionen aus der Mamille bei unverdächtigem Mammogramm und unauffälliger Zytologie keine Indikationen für eine Galaktographie dar.

e) Zytologische Diagnostik

Die Zytologie vermag bei verschiedenen Erkrankungen der Brustdrüse wertvolle diagnostische Hinweise zu liefern. Die diagnostische Aussagekraft hängt weitgehend von einer guten Entnahmetechnik des zu untersuchenden Materials sowie von den Erfahrungen und Kenntnissen des Untersuchers auf dem Gebiete der Mammazytologie ab.

Man unterscheidet mehrere zytologische Untersuchungsverfahren mit unterschiedlichem Indikationsbereich und Informationswert:

- die Sekret- oder Exfoliativzytologie, ggf. ergänzt durch die Galaktographie,
- die Punktionszytologie bzw. Feinnadelbiopsie, allein oder in Kombination mit klinischer Untersuchung und Mammographie als sog. Tripel-Diagnostik,
- die Pneumozystographie.

Sekret- oder Exfoliativzytologie

Bei der Sekret- oder Exfoliativzytologie wird die von einer sezernierenden Brust (außerhalb der Schwangerschaft und Laktation) abgesonderte Flüssigkeit auf spontan desquamierende Zellen der Mamillenregion sowie des Drüsen- und Gangsystems untersucht.

Der Wert zytologischer Untersuchungen von Brustsekret zum Nachweis eines Milchgangskarzinoms ist umstritten, weil häufig falschnegative Befunde resultieren. Die Treffsicherheit der zytologischen Untersuchung im Rahmen der Karzinomdiagnostik bei sezernierender Brust liegt auf Grund einer Sammelstatistik von KREUZER, welche 4781 Frauen mit pathologischer Sekretion berücksichtigt, durchschnittlich nur bei 63,5 %.

Dennoch sollte jede pathologische Sekretion zytologisch untersucht werden, weil der Zellbefund auf die Ursache der Sekretion und auf die Dignität auffälliger galaktographischer Befunde hinweisen kann. Zuweilen wird auch durch die Sekretuntersuchung erst eine Galaktographie veranlaßt (BARTH).

Im Hinblick darauf, daß sekretzytologisch entdeckte Karzinome oft noch sehr klein sind und noninvasive Stadien darstellen, handelt es sich zumindest in jenen Fällen um eine echte Frühdiagnostik (FRISCHBIER und LOHBECK).

Punktionszytologie (Feinnadelbiopsie)

Die Punktionszytologie (Feinnadelbiopsie) ist eine der wichtigsten additiven Methoden zur Klärung der Dignität eines tastbaren Knotens. Sie sollte bei allen palpablen Mammatumoren unabhängig vom röntgenologischen oder thermographischen Befund durchgeführt werden. Nach BARTH muß sie eingesetzt werden, wenn ein tastbarer Knoten im Mammogramm keinen erkennbaren Tumorschatten hervorruft und die Gefahr eines falschnegativen mammographischen Ergebnisses besteht.

Die Punktionszytologie analysiert Zellmaterial, das durch Punktion und Aspiration, d.h. durch Erzeugung eines Unterdrucks in einem Spritzenzylinder, aus dem Zellverband

einer verdächtigen Neubildung innerhalb der Brustdrüse gerissen wird. Die entnommenen Zellen und Begleitelemente werden in Form eines Ausstrichs der zytologischen Diagnostik zugänglich gemacht.

Die diagnostische Aussagekraft der Punktionszytologie kann bei tastbaren Mammatumoren im Kombination mit dem Palpations- und Mammographiebefund noch erheblich gesteigert werden. Der Vorteil einer solchen Dreifachuntersuchung in Form der sog. Tripeldiagnostik besteht in einer optimalen präoperativen Information, wobei der Chirurg vor Überraschungsbefunden weitgehend sicher ist.

Bei dem kombinierten Einsatz ergänzen sich die drei Methoden derart, daß die Fehler der einen Methode durch Treffer der anderen korrigiert werden. Bei übereinstimmenden Ergebnis aller drei Methoden liegt die Fehlerquote sowohl bei den gut- als auch bei den bösartigen Prozessen unter 1 %! Somit ermöglicht die Tripeldiagnostik eine exakte präoperative Patientenaufklärung sowie die Durchführung des definitiven chirurgischen Eingriffs bzw. einer alleinigen Bestrahlung ohne Schnellschnittuntersuchung der Brust.

Die Punktionszytologie liefert einen wertvollen Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen gutartigen Prozessen und Malignomen. Ihr Beitrag zur Frühdiagnose des Mammakarzinoms ist hingegen begrenzt, so lange nur tastbare Veränderungen an der Brustdrüse punktiert werden. Die Frühdiagnostik wird erst dann eine entscheidende Verbesserung erfahren, wenn es zuverlässig gelingt, Tumorzellen aus kleinsten Prozessen zu aspirieren und damit Karzinome zu sichern, die klinisch okkult und nur durch die Mammographie oder Thermographie entdeckt wurden.

Indikationen für eine punktionszytologische Untersuchung sind nach FRISCHBIER und LOHBECK

- alle palpablen umschriebenen Brustdrüsenveränderungen,
- lokalisierte oder diffuse entzündliche Prozesse der Mamma,
- Lokalrezidive, karzinomverdächtige Narbenbezirke sowie Hautmetastasen,

- Karzinome in fortgeschrittenen Stadien vor der Strahlenbehandlung,
- klinisch okkulte Karzinome, die erst durch die Mammographie und/oder die Thermographie entdeckt wurden.

Bei allen Brustdrüsenveränderungen, bei denen Klinik (Palpation), Mammographie und Punktionszytologie nicht übereinstimmen, gelten bestimmte Behandlungsgrundsätze:

- Bei suspektem klinisch-palpatorischen und/oder mammographischen Befund ist eine Operation mit histologischer Untersuchung des Gewebes auch dann erforderlich, wenn der zytologische Befund unverdächtig ist.
- Bei suspektem zytologischen Befund, aber unverdächtigem klinischen und/oder mammographischen Befund ist zur Sicherung der Diagnose die histologische Untersuchung unumgänglich. Wird bei der Schnellschnittuntersuchung kein Karzinom entdeckt, muß das Gewebe vollständig aufbereitet werden, ehe von einem abweichenden zytologisch-histologischen Ergebnis gesprochen wird.

In ca. 5 % aller Feinnadelbiopsien kommt es zu einem mehr oder weniger großen Bluterguß an der Punktionsstelle, und etwa 10 % der punktierten Patientinnen empfinden unmittelbar im Anschluß an den Eingriff oder in den darauf folgenden Wochen Schmerzen an der Punktionsstelle bzw. in der ganzen Brust.

Die Befürchtung, daß das Anstechen eines bösartigen Tumors zu einer massiven Verschleppung von Krebszellen in die großen Blutbahnen und zu einer frühen Absiedelung von Fernmetastasen führen kann (HARBORTH, KROKOWSKI), hat sich bis heute nicht mit Sicherheit bestätigen lassen. Zweifellos können durch Druckausübung auf die Brust ebenso wie durch Feinnadelbiopsien oder durch Operationen Tumorzellen freigesetzt und in die Blutbahn ausgeschwemmt werden, mit denen jedoch offenbar die Körperabwehr meistens fertig wird (BARTH).

Umfassende Studien von BERG und ROBBINS sowie ROBBINS und Mitarb. konnten nachweisen, daß die Punktion von Mammakarzinomen zu keiner Verschlechterung der 5-, 10- und 15-Jahres-Oberlebensrate gegenüber nicht punktierten Patientinnen mit Brustkrebs führt. Damit konnte das schwerwiegendste Argument gegen die Punktionsdiagnostik an der Brustdrüse entkräftet werden. *

Pneumozystographie

Bei der Pneumozystographie handelt es sich um eine Untersuchungsmethode, bei der Zysten in der Mamma punktiert, der Inhalt möglichst komplett abgesaugt, anschließend der Hohlraum mit Luft aufgefüllt und Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen zur Beurteilung des Zysteninhalts angefertigt werden. Der aspirierte Zysteninhalt wird zytologisch untersucht.

Eine Indikation zur Punktion ergibt sich bei allen glatt begrenzten Rundherden, bei denen röntgenologisch (mammographisch) und klinisch-palpatorisch eine sichere Unterscheidung zwischen einer Zyste und einem glattwandigen, soliden Tumor nicht möglich ist.

Liegt eine Zyste vor, die sich bei der Pneumozystographie als glattwandig erweist und deren aspirierter Inhalt ein unauffälliges zytologisches Bild bietet, so kann von der Regel abgewichen werden, daß jeder tastbare Verdichtungs-herd und jeder röntgenologisch glatt begrenzte solide Rundherd zum Zweck der histologischen Untersuchung exzidiert werden muß.

Die Bedeutung der Pneumozystographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms muß als sehr gering angesehen werden, denn der pneumozystographische Nachweis eines intrazystischen Karzinoms (als tumoröse Wucherung im Zystenlumen oder als atypische Verdichtung der Zystenwand) stellt eine Rarität dar (HOEFFKEN).

Der große klinische Wert der Methode liegt vielmehr darin, daß bei Rundherden durch den Zystennachweis ein solider

Befund ausgeschlossen und damit eine unnötige Exzision vermieden werden kann. Außerdem hat die Pneumozystographie einen therapeutischen Effekt, indem sich - Röntgenkontrollaufnahmen zufolge - luftgefüllte Zysten nach zwei bis drei Monaten zu 85 % bis 95 % unter Hinterlassung einer geringen Fibrose zurückbilden, so daß sich eine operative Entfernung erübrigt (PATEY und NURICK, HOFFKEN und HINTZEN).

f) Probeexstirpation und histologische Untersuchung

Das führende Untersuchungsverfahren zur morphologischen Abklärung von Erkrankungen der Brustdrüse stellt die Exstirpation verdächtiger Knoten bzw. die Probebiopsie größerer Gewebsbezirke bei der Mastopathie mit histologischer Untersuchung des entnommenen Materials dar.

Der histologischen Untersuchung kommt die höchste Wertigkeit hinsichtlich der Dignitätsbestimmung und Klassifizierung eines Mammaprozesses zu (FRISCHBIER und LOHBECK). Sie ist daher in allen Fällen indiziert, bei welchen es mit Hilfe anderer diagnostischer Methoden nicht gelingt, den Befund als sicher gutartig zu erklären. Dies gilt sowohl für tastbare umschriebene und diffuse Veränderungen als auch für klinisch okkulte, nur röntgenologisch oder thermographisch verdächtige Herde.

Auf die Exstirpation eines tastbaren Tumors in toto kann verzichtet werden, wenn

- im Pneumozystogramm eine harmlose Zyste nachgewiesen wird,
- der Tastbefund röntgenologisch einem Lipom entspricht,
- eine grobschollige Verkalkung im Mammogramm ein Fibroadenom anzeigt.

Die Tumorexstirpation in toto einschließlich eines umgebenden Sicherheitssaumes in Allgemeinnarkose stellt das gebräuchlichste Verfahren der Gewebsentnahme zur histologischen Untersuchung dar. Eine Probeexstirpation aus dem Tumor stellt demgegenüber ein inadäquates Vorgehen dar

(SCHELLERER und Mitarb.). Die Tumorexstirpation in toto hat den Vorteil, daß der gesamte Knoten histologisch untersucht werden kann und daß im Falle einer gutartigen Geschwulst diese vollständig entfernt ist.

Die Schnellschnittuntersuchung während der Operation wird ausschließlich zur Bestätigung eines Karzinomverdachts eingesetzt. Bestätigt sich selbiger nicht, muß das restliche Material in Paraffin eingebettet und in Serienschnitten untersucht werden.

Zur Vergewisserung, ob ein verdächtiger Herd erfaßt und völlig exstirpiert wurde, eignet sich die Mammographiekontrolle post operationem.

Wertvolle Hinweise bei der Exzision von Mikroverkalkungen liefert eine Röntgenaufnahme des exstirpierten Präparates. Erfolgt die Röntgenkontrolle bereits intraoperativ, so kann bei unvollständiger Entfernung eine notwendige Nachresektion sofort erfolgen.

Im Gegensatz zur Probeexstirpation in toto wird bei der Probeexzision nur ein keilförmiges Stück aus dem Tumor exziiert und histologisch untersucht. Jenes Verfahren eignet sich für ausgedehnte diffuse Prozesse, z.B. bei Mastopathien. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der zur Untersuchung gelangende Gewebsabschnitt nicht für die Gesamtveränderung im Bereich einer Mamma repräsentativ sein muß.

Die früher geäußerten Bedenken, daß es durch die Inzision eines Malignoms zur Krebsverschleppung und damit zu einer Verschlechterung der Prognose kommen kann, sind zwar noch immer vereinzelt zu vernehmen (KROKOWSKI), neueren Untersuchungen zufolge jedoch unberechtigt, wenn eine operative oder radiologische Therapie daran angeschlossen wird.

Eine Anzahl weiterer Untersuchungsverfahren sind noch nicht ausreichend erprobt, technisch noch nicht genügend ausgereift oder zu aufwendig. Die bisherigen Erfahrungen mit jenen Untersuchungsmethoden sprechen dafür, daß ihr Wert in der Brustkrebsdiagnostik im Vergleich zu anderen erprobten Verfahren begrenzt ist und sie im Rahmen der Frühdiagnostik

des Mammakarzinoms zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Bereicherung darstellen.

Zu jenen Untersuchungsverfahren zählen die Arteriographie, die Lymphographie und Lymphszintigraphie, die Diaphanoskopie und die Isotopendiagnostik.

g) Arteriographie, Lymphographie und Lymphszintigraphie

Die Darstellung der Blutgefäße der Brust mit Hilfe von Kontrastmitteln bei der Arteriographie spielt im Rahmen der Routineuntersuchung der Brust, verglichen mit der Mammographie, Zytologie und Thermographie, keine nennenswerte Rolle.

Neben der Darstellung der arteriellen Gefäßversorgung der Brust soll die Arteriographie gut- und bösartige intramamäre Veränderungen identifizieren und nach Möglichkeit durch Anfärbung hypervaskulierter Lymphknoten und Hautareale versteckt liegende Metastasen und Hautinfiltrationen aufdecken (GROS und Mitarb., REINHARDT, SAKKI, FRISCHBIER und LOHBECK).

Gemessen an dem technischen Aufwand und an der Belastung der Frauen ist die diagnostische Aussage der Arteriographie gering. Lediglich zum Nachweis eines bösartigen Tumors im Inneren einer sehr großen Brust bei unklarem Mammogramm vermag sie wertvolle differentialdiagnostische Informationen zu geben.

Die Lymphographie dient der Darstellung von Lymphbahnen und Lymphknoten in der Brust und der regionären Lymphabflüßbahnen. Darüber hinaus ermöglicht die Lymphszintigraphie die Untersuchung der Lymphknoten hinter dem Brustbein (Thoracica-interna-Gruppe).

Die beiden Verfahren haben bis heute keine größere Verbreitung gefunden, da ihr Aussagewert hinsichtlich einer bestehenden Lymphknotenmetastasierung nur begrenzt ist. Vor allem haben sie nicht, wie erhofft, eine bereits präoperative Klassifizierung des Karzinomstadiums ermöglicht (PEIPER).

h) Diaphanoskopie

Bei der Diaphanoskopie wird die Brust mit einer starken Kaltlichtquelle (400 000 Lux) in einem halbdunklen Raum durchstrahlt, wobei sich Tumoren in fettgewebsreichen Brüsten aufgrund ihrer größeren physikalischen Dichte als Schatten abbilden. Ein Zusatzgerät ermöglicht die Fotodokumentation des Durchleuchtungsbildes.

Beim Diaphanoskopieren können helle, dunkle und unregelmäßig verdichtete Regionen im Drüsenkörper differenziert werden. Ein Karzinom stellt sich als Dunkelzone in seiner natürlichen Größe dar, wenn es allseits von Fettgewebe umgeben ist. Im Gegensatz zur Mammographie ist jedoch eine Aussage über Struktur und Randkonturen des Tumors nicht möglich. Zysten mit blutigem Inhalt, Hämatome und Blutgefäße rufen aufgrund ihrer roten Farbe besonders dunkle Schatten hervor.

GROS und Mitarb. sowie DI MAGGIO und Mitarb. empfehlen zwar die Diaphanoskopie als Ergänzungsuntersuchung zur Mammo- und Thermographie, da sich jedoch mit dieser groben Untersuchungsmethode keine wesentlichen zusätzlichen Erkenntnisse zu den subtileren Verfahren gewinnen lassen, hat sie nur einen sehr begrenzten Wert und findet entsprechend wenig Anwendung.

i) Isotopen-Diagnostik

Zum Nachweis eines Mammakarzinoms fanden bereits eine größere Zahl von Radionukliden Anwendung. So ist zum Beispiel die Gallium⁶⁷-Szintigraphie ausreichend großer Tumoren in der Lage, zusätzliche Informationen zu liefern. Nach FRISCHBIER und LOHBECK wird sie allerdings auf die wenigen Fälle beschränkt bleiben, in denen andere diagnostische Verfahren wie Mammographie und Thermographie keine Klärung bringen, ein operatives Verfahren jedoch mit einem erhöhten Risiko verbunden ist. Im Rahmen der Frühdiagnostik kommt dieser Untersuchungsmethode keine Bedeutung zu.

Eine Verbesserung der nuklearmedizinischen Diagnostik wäre möglich, wenn tumorspezifische Radionuklide zur Verfügung ständen und das räumliche Auflösungsvermögen der Nachweisgeräte entscheidend verbessert werden könnte.

j) Labordiagnostik

Seit langem bestehen Bestrebungen, eine Frühdiagnostik des Mammakarzinoms mit Hilfe einfacher, nicht belastender Laboruntersuchungen vorzunehmen. Die zur Zeit vorhandenen laborchemischen Möglichkeiten bedürfen noch einer umfassenden Prüfung ihrer Spezifität und sind nicht zur breiten Anwendung in Klinik und Praxis geeignet.

Im Vordergrund stehen seit langem Messungen der Ausscheidung bestimmter Steroide im Urin, der Östriolausscheidung im Urin sowie der Serumglykoproteide.

Besondere Beachtung fand die Veröffentlichung von BULLBROOK und Mitarb. im Jahre 1962, derzufolge viele Patientinnen mit einem beginnenden Brustkrebs in vermehrtem Maße Steroide im Urin ausscheiden und daß diese Patientinnen sich im weiteren Verlauf durch eine höhere Rezidivrate und geringere Überlebenschance nach der Behandlung von anderen unterscheiden. Der Ötiocholanolonespiegel erwies sich niedriger als normal, die 17-Hydroxycorticosteroide waren hingegen erhöht. Unbekannt ist, ob diese Veränderungen bereits vor der Entwicklung des Brustkrebses vorhanden waren oder ob sie als eine metabolische Antwort auf die Krebsentwicklung zu verstehen sind. Im ersten Fall könnte der Nachweis derart abnormer Steroidspiegel im Urin dazu benutzt werden, um Frauen zu erfassen, bei denen sich ein Brustkrebs entwickelt. Neuere Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe oder zu jenen Beobachtungen liegen aber nicht vor.

Auf der Suche nach wirksamen Screening-Verfahren wurde vor allem immundiagnostischen Methoden Erfolgchancen eingeräumt. Die Immundiagnose des Mammakarzinoms zielt auf den Nachweis von tumorassozierten Antigenen oder von Stoffwechselprodukten der Tumorzelle (zum Beispiel Hormone). Die gesuchten Antigene können an der Tumorzellmembran oder zirkulierend im Zytoplasma vorhanden sein. Die bisher bekannten tumorassozierten, tumorspezifischen oder onkofetalen Antigene erfüllen jedoch nach STEGNER noch nicht die an Spezifität und Sensitivität zu stellenden Anforderungen.

Von zunehmender diagnostisch-therapeutischer Bedeutung ist hingegen der Nachweis von Steroidhormonrezeptoren im Tumorgewebe zum Zwecke der Selektion hormonabhängiger und hormonunabhängiger Tumoren.

Steroidhormonrezeptoren sind zelluläre Proteine, die für die Antwort der Zelle auf ein hormonelles Signal Voraussetzung sind. Man findet sie nur in endokrinen Erfolgsorganen, und sie sind streng spezifisch für die einzelnen Steroidhormone.

In Zellen des menschlichen Mammakarzinoms wurden Rezeptoren für die meisten Steroidhormone, u.a. für Östrogene, Androgene, Gestagene und Corticosteroide, aber auch für Prolactin, nachgewiesen. Hinweise für eine klinische Relation liegen vor allem für die Östrogenrezeptoren vor. So haben zum Beispiel Patientinnen, in deren Tumorgewebe keine oder sehr geringe Mengen an Östrogenrezeptoren nachweisbar sind, praktisch keine Chance, auf eine endokrine Behandlung mit einer Remission zu reagieren. Die entnommene Gewebsprobe, etwa der Primärtumor oder eine Metastase, ist jedoch nicht repräsentativ für andere Metastasenlokalisationen.

Bedeutung und Nutzen der Steroidhormonrezeptor-Analyse als Entscheidungshilfe für die einzuschlagende Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms sind heute unumstritten. Denn einerseits wird eine unwirksame endokrine Behandlung bei Rezeptormangel vermieden, andererseits kann der Einsatz einer nebenwirkungsarmen endokrinen Therapie bei ausgewählten receptorpositiven Fällen mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit erfolgen.

4. Postoperatives Staging

Frauen mit einem behandelten Brustkrebs sind Risikopatienten und bedürfen praktisch bis an ihr Lebensende der ärztlichen Überwachung. Im Mittelpunkt der Diagnostik im Rahmen der Mammakarzinom-Nachsorge steht der Ausschluß oder aber die Früherkennung eines Rezidivs nach dem Grundsatz: Je früher die Diagnose, um so besser die Prognose (LEONHARDT).

In etwa 8- bis 10-wöchigen Abständen vorgenommene Nachsorge-Untersuchungen umfassen eine sorgfältige Inspektion und Abtastung des Operationsgebietes, eine eingehende Untersuchung der anderen Mamma, eine genaue Kontrolle der Lymphabflußgebiete mit Axilla, Infra- und Supraklavikulargrube, Feststellung der Lebergröße und Prüfung der Klopfschmerzhaftigkeit der Wirbelsäule.

Außerdem werden in regelmäßigen Abständen bzw. bei Auftreten von Verdachtsmomenten Mammographie, Thermographie sowie Röntgenuntersuchungen des Thorax in zwei Ebenen zum Ausschluß von Lungen-, Pleura- und Wirbelsäulenmetastasen vorgenommen. Ein Knochenszintigramm ergänzt die Röntgenaufnahmen bei der Metastasensuche am Skelett.

Die klinische Bedeutung spezieller blutchemischer Untersuchungen, wie zum Beispiel die Bestimmung des Alpha-I-sauren Glykoproteins als Parameter für ein disseminiertes Tumorstadium (ROBERTS und Mitarb.), ist noch ungenügend geklärt. Zum Nachweis von Skelettmetastasen kommt die Erfassung der Hydroxiprolin-Urinausscheidung als Suchmethode in Betracht. Für die Erkennung von Lebermetastasen besitzen laborchemische Bestimmungen der alkalischen Phosphatase, der Gamma-GT und GOT hohe Sensibilität und Aussagekraft. Im Einzelfall entscheidet die klinische Symptomatik über die Hinzuziehung zusätzlicher Laboruntersuchungen.

Auf Einzelheiten bezüglich der Durchführung der Mammarkarzinom-Nachsorge wird im Rahmen der eigenen Erhebungen bei Patientinnen mit operiertem Brustkrebs eingegangen.

C. Einteilung der Mammatumoren nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten

Die operative, radiologische und medikamentöse Behandlung des Mammarkarzinoms setzt exakte Angaben über das pathomorphische Verhalten jenes Tumors voraus. Um so mehr überrascht es, daß eine einheitliche, international anerkannte Klassifizierung nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten bislang nicht existiert. Die zahlreichen Einteilungsvorschläge haben entweder

die Histogenese, die biologische Wertigkeit oder die Wachstumsform der Geschwulst vor Augen.

An dieser Stelle kann die gegenwärtige histologische Klassifizierung der Mammatumoren nur grob skizziert werden.

Nach einem Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation (SCARFF und TORLONI, 1968) werden die gutartigen tumorösen Brustdrüsenveränderungen in den Formenkreis der Mastopathie (benign mammary dysplasias) und in die benignen Geschwülste unterteilt. Ihnen stehen die noninvasiven und invasiven Karzinome sowie die Sarkome gegenüber (Tab.8).

In der histologischen Klassifizierung (Tab.9) unterscheidet man zumeist zwischen dem Formenkreis der Mastopathie, den gutartigen Brustdrüsengeschwülsten und den Karzinomen bzw. Sarkomen. Für die Differenzierung der gutartigen sowie der fakultativ oder obligat präkanzerösen Brustdrüsenkrankungen gegenüber invasiven und nichtinvasiven Karzinomen kommt der histologischen Untersuchung des entnommenen Materials, einschließlich dem Schnellschnittverfahren, die größte Bedeutung zu.

Unter der Bezeichnung "Mastopathie" werden Epithelveränderungen recht unterschiedlicher Morphologie zusammengefaßt. Dabei gilt es, zwischen der einfachen (ruhenden) und der proliferierenden Form der Mastopathie zu unterscheiden.

Zum Formenkreis der einfachen (ruhenden) Mastopathie zählen die Mastopathia fibrosa, die durch eine Vermehrung und Fibrosierung des inter- und/oder intralobulären Bindegewebes definiert ist, und die einfache Mastopathia cystica, die durch solitäre, häufiger multiple Zystenbildungen bis zu mehreren Zentimetern Durchmesser charakterisiert ist. Beide Formen stellen keine Vorläufer des Brustkrebses dar.

Die proliferierende (komplizierte) Mastopathie umfaßt alle Mastopathien, welche mit einer gesteigerten Proliferation des Mammaepithels einhergehen und als fakultative Präkanzerose angesehen werden müssen, zum Beispiel die lobuläre Hyperplasie, verschiedene Adenoseformen, intrazystische und intraduktale benigne Epithelproliferationen.

Die Grenzziehung zwischen einfacher und proliferierender Mastopathie ist schwierig; es bestehen gleitende Übergänge. Der Anteil der stärker proliferierenden Formen macht etwa 7 %, der Anteil der einfachen Mastopathien hingegen fast 40 % der Gesamtzahl von Brustdrüsenveränderungen aus (FRISCHBIER und LOHBECK).

In der recht heterogenen Gruppe der sonstigen gutartigen, nicht geschwulstartigen Brustdrüsenveränderungen werden alle benignen Mammaprozesse zusammengefaßt, welche sich weder unter die nosologische Einheit der Mastopathie noch unter die echten Geschwülste einreihen lassen. Als wichtigste Erkrankungen sind die Mastitis und die Fettgewebsnekrose zu nennen.

Zu dem Formenkreis der gutartigen Brustdrüsengeschwülste zählen das Fibroadenom, Milchgangspapillome und der Granularzelltumor. Papillomatosen und Papillome mit Zellatypien gelten, ebenso wie proliferierende Mastopathien, als prädisponierende bzw. präkanzeröse Erkrankungen der Brustdrüse.

In der histologischen Einteilung der Mammakarzinome unterscheidet man nach dem Ausgangsort der Karzinome die primär dem Milchgangssystem entstammenden "duktalen Karzinome" und die primär von den Drüsenläppchen ausgehenden "lobulären Karzinome". Rund 90 % aller Brustkrebse sind duktalen Ursprungs (Mc DIVITT und Mitarb.). Mischformen sind häufig; eine exakte Bestimmung ist in vielen Fällen nicht möglich.

Bleiben die malignen epithelialen Tumoren an ihre natürlichen Grenzen gebunden, so imponieren sie als "nichtinvasive Karzinome", hierzu rechnen die noninvasiven duktalen Karzinome (Milchgangskarzinome) und die noninvasiven lobulären Karzinome (Carcinoma lobulare in situ). Die noninvasiven Karzinome machen etwa 6 bis 12 % aller Brustkrebse aus. Wesentlich häufiger finden sich allerdings noninvasive Karzinomstrukturen in der Umgebung von invasiven Mammakarzinomen, als deren Vorläufer sie gelten (FRISCHBIER und LOHBECK).

Bei den invasiven Mammatumoren handelt es sich zumeist um Neubildungen, die vom Epithel der Milchgänge (invasives duktales Karzinom) oder der Drüsenläppchen (invasives lobuläres

Karzinom) ausgehen, die Basalmembran zerstören und infiltrierend in das umgebende Gewebe wuchern.

Die Einteilung der invasiven Karzinome kann nach drei Gesichtspunkten erfolgen:

1. Nach ihrem Entstehungsort in duktale und in lobuläre Mammakarzinome,
2. nach ihrer histologischen Differenzierung in adenomatöse, tubuläre, kribbriforme, gelatinöse und solide Typen,
3. nach ihrer Parenchym/Mesenchym-Relation in medulläre, simple und szirrhöse Formen. Beim medullären Krebs überwiegt das Karzinomzellvolumen, beim szirrhösen Krebs der Bindegewebsanteil. Das Carcinoma simplex zeigt eine ausgewogene Parenchym/Mesenchym-Relation.

In der klinischen Praxis hat sich die Zusammenfassung der bindegewebsreichen, fibrosierten Mammakarzinome (Carcinoma simplex und scirrhusum) unter den Begriff des "Scirrhus" und die der bindegewebsarmen Brustkrebse (Carcinoma medullare, gelatinosum und papillare) entsprechend ihrer in der Regel zu beobachtenden makroskopischen Wuchsform als "zirkumskripte Karzinome" zweckmäßig erwiesen (GERSHON-COHEN und SCHORR).

Wie bereits erwähnt, dominieren die invasiven dukталen Karzinome (Milchgangskarzinome), die früher u.a. als solide, scirröse oder adenomatöse Karzinome bezeichnet wurden, ferner die den größeren Milchgängen entstammenden noninvasiven papillären, kribbriformen und Komedo-Karzinome, schließlich die Sonderformen bzw. die Gruppe seltener Karzinome mit spezieller Differenzierung, wozu das muzinöse Karzinom, das medulläre Karzinom, das adenoidzystische, tubuläre, apokrine Karzinom und das Plattenepithelkarzinom zählen. Schließlich wird auch die Invasionsform des lobulären bzw. alveolären Karzinoms hierzu gerechnet.

D. Stadieneinteilung des Mammakarzinoms

Für die Beurteilung der Prognose, für die einzuschlagende Therapie bzw. das zu wählende Operationsverfahren sowie für die Wahl der postoperativen Zusatztherapie ist eine sorgfältige Stadieneinteilung des Mammakarzinoms von überragender Bedeutung. Aber auch die Beurteilung und der Vergleich der Behandlungsergebnisse mit den verschiedenen Therapieverfahren stieß bis heute wegen der uneinheitlichen Klassifizierung auf erhebliche Schwierigkeiten.

Insbesondere B. FISHER hat wiederholt auf die Notwendigkeit prospektiver Studien an randomisierten Reihen unter Zugrundelegung einer aussagekräftigen Stadieneinteilung des Mammakarzinoms hingewiesen und gleichzeitig auf die geringe Aussagekraft zahlreicher Studien der letzten Jahrzehnte zur Behandlung des Brustkrebses auf operativem Wege, mittels postoperativer Strahlentherapie, durch prophylaktische Kastration und mittels postoperativer adjuvanter Chemotherapie aufmerksam gemacht, die den Anforderungen der modernen Biostatistik keineswegs standhalten.

Speziell der axilläre Lymphknotenbefall steht in direktem Zusammenhang mit der Prognose der Erkrankung, weshalb praktisch alle bisherigen Stadieneinteilungen hierauf Rücksicht nahmen.

1906 entwickelte STEINTHAL die erste Stadienklassifizierung für die Einteilung bösartiger Mammageschwülste (Tab.10). Jene Stadieneinteilung war lange Zeit führend und wurde noch nach der Einführung weiterer Klassifikationen am Krankenbett beibehalten, um spätere Auswertungen nach dem einen oder anderen System zu ermöglichen.

Im Laufe der Zeit traten zunehmend Mißverständnisse in der Interpretation der STEINTHAL'schen Klassifikation zutage, nachdem neben der ursprünglichen, drei Stadien umfassenden, auf rein klinische Befunde beschränkten Stadieneinteilung Modifikationen nach ANSCHOTZ sowie nach JONGLING, schließlich eine verbesserte, vorwiegend auf operable Befunde ausgerichtete STEINTHAL-Stadieneinteilung nebeneinander zur Anwendung gelangten.

Im internationalen Schrifttum fanden vor allem die Columbia-Klassifikation, das Manchester-Staging sowie Einteilungen nach PORTMANN und RICHARDS Eingang. Die Vielzahl jener Stadieneinteilungen bzw. die hierdurch verursachte uneinheitliche Klassifizierung erschwerten die Beurteilung und den Vergleich der Ergebnisse der Mammakarzinom-Therapie lange Zeit erheblich.

1954 wurde von der Union International contre le Cancer (UICC) die klinische Klassifikation nach dem TNM-System vorgeschlagen und später zunehmend akzeptiert. 1972 erfuhr die TNM-Einteilung eine wesentliche Erweiterung (Tab.11).

Durch die TNM-Klassifizierung werden die Ausdehnung des Primärtumors T, der Zustand der regionären Lymphknoten N und der Nachweis von Fernmetastasen M festgelegt.

Die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, gemessen mit Zirkel, Schublehre und am exaktesten mit der Mammographie, wird nur in drei Größen unterteilt (bis 2 cm, 2 bis 5 cm, über 5 cm), da Tumoren mit einem größeren Durchmesser als 5 cm die gleiche Prognose haben. Bei der Größenbestimmung des Tumors muß ein Tumorbefall von Haut und Brustwand in der Klassifikation T₁ - 4 Berücksichtigung finden.

Vergrößerte Achsellymphknoten werden nach dem subjektiven Empfinden des Untersuchers in N_{1a} (vergrößert, jedoch nicht metastatisch befallen) und in N_{1b} (Verdacht auf Metastasen) unterteilt. Regionale Lymphknoten sind nach der TNM-Einteilung nur die Lymphknoten in der Achselhöhle sowie in der oberen und unteren Schlüsselbeingrube. Wurden operativ entfernte Lymphknoten histologisch untersucht, werden die Stadien N₀ und N₁ mit dem Zusatz - oder + modifiziert.

Die Tumorausbreitung und -klassifikation kann mit verschiedenen Methoden und zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt werden, und zwar

1. "clinical-diagnostic" (cTNM): rein klinisch, ohne operative Eingriffe,

2. "surgical-evaluative" (sTNM): Klassifikation aufgrund von Biopsien und/oder Probeeingriffen,
3. "postsurgical treatment-pathological" (pTNM): Klassifikation aufgrund der histologischen Untersuchung von Tumorsektionspräparaten (BARTH).

Die Beurteilung der kontinuierlichen Ausbreitung eines Tumors und der regionären Lymphknoten ist ohne Operation und ohne histologische Untersuchung des Resektionspräparates immer nur sehr unzuverlässig. Daher ist, wo immer möglich, die postoperative oder pathohistologische TNM-Klassifikation durchzuführen (HERMANEK). Nach KESSLER bilden Biopsie und histologische Untersuchung der Achsellymphknoten bis heute das Kernstück der gesamten Stadieneinteilung.

Die Tumoreinteilung nach dem TNM-System darf im Verlaufe der Krankheit (z.B. beim Auftreten von Lymphknoten oder von Fernmetastasen) nachträglich **n i c h t** verändert werden.

Zusätzlich wird vom UICC-Committee das von ihr vorgeschlagene TNM-System einer Stadiengruppierung gegenübergestellt (Tab.12).

Jedes Mammakarzinom ist heute nach dem TNM-System einzuordnen. Es gestattet nicht nur eine genaue Beschreibung des Primärtumors, sondern auch seines Verhältnisses zu einer eventuell eingetretenen regionalen Metastasierung oder bei Fernmetastasen. Es ermöglicht ferner Schlüsse auf die zu erwartende Prognose und den Vergleich diagnostischer und therapeutischer Ergebnisse.

E. Operative Behandlung des Mammakarzinoms

Die konstante Mortalität an Brustkrebs bei leicht zunehmender Inzidenz zeigt, daß die Behandlungsergebnisse des operablen Mammakarzinoms in den letzten Jahrzehnten trotz radikaler Operationsmethodik nur gering verbessert werden konnten.

Vergleichende Nachuntersuchungen an einer großen Zahl von Patientinnen in den USA, in Skandinavien und in Mitteleuropa ließen erkennen, daß die Prognose des Mammakarzinoms weniger von der Ausdehnung des chirurgischen Eingriffs als vielmehr fast ausschließlich vom Tumorstadium zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bestimmt wird (HAAGENSEN und Mitarb., KAAE und JOHANSEN).

Histopathologische Untersuchungen haben ergeben, daß im Tumorstadium I bereits in 30 bis 45 % und im Tumorstadium II sogar in 70 bis 80 % eine lymphogene Tumorzellaussaat erfolgt war (BAKER) und bei einem Befall der Achsellymphknoten in 33 % der Fälle Metastasen in den supraclavikulären sowie in mehr als 48 % in den mediastinalen Lymphknoten vorlagen (STENDER).

Der axilläre Lymphknotenbefall steht offensichtlich in direktem Zusammenhang mit der Prognose der Erkrankung, in dem die 10-Jahres-Überlebenszeit bei nicht vorliegenden Lymphknotenmetastasen 65 %, bei Befall von bis zu drei axillären Lymphknoten 38 % und bei mehr als drei befallenen Lymphknoten 13 % beträgt (B. FISHER).

Hieraus ergibt sich, daß viele Patientinnen bei der initialen operativen Behandlung schon disseminierte okkulte Krebsnester aufweisen und der Chirurg in Unkenntnis des wirklichen Krankheitsstadiums eine schon generalisierte Erkrankung mit rein lokalen Mitteln angeht.

Aufgrund der unbefriedigenden Therapieergebnisse haben sich die Ansichten über die zweckmäßigste chirurgische Behandlung des Mammakarzinoms in der letzten Zeit erheblich gewandelt. Die Diskussionen um die beste Operationsmethode ist bis heute noch nicht zu Ende geführt, obwohl man mehrheitlich zu der Ansicht neigt, daß verschiedene Wege zu vergleichbaren

Oberlebensziffern führen könnten, wenn gewährleistet ist, daß nach der Operation mit oder ohne Bestrahlung lokal kein Tumorrest zurückgelassen wurde (BETZLER, SCHLAG, SCHREML und HERFARTH).

Für das Verständnis der gegenwärtigen Situation bei der operativen Behandlung des Mammakarzinoms erscheint es zweckmäßig, einige Bemerkungen über die Entwicklung der Mammachirurgie und zu den verschiedenen Operationsverfahren vorzuschicken (Tab. 13).

1. Radikale Mastektomie nach ROTTER-HALSTED

Zu Beginn des vorigen Jahrhunderts bestand die chirurgische Behandlung des Mammakarzinoms lediglich in einer lokalen Exzision des Tumors mit entsprechend schlechten Dauerergebnissen. Jene enttäuschenden Behandlungsergebnisse und der rasche technische Fortschritt in der Medizin waren der Anlaß zur Entwicklung radikalerer Operationsmethoden.

1867 gab CH. MOORE erstmals die Anregung, neben der üblichen Tumorexstirpation die axillären Lymphknoten auszuräumen. 1875 empfahl K. v. VOLKMANN, bei der Entfernung der Brust die Fascie des Pektoralismuskels mit herauszunehmen, nachdem er festgestellt hatte, daß die Fascie häufig Tumorzellen enthielt.

Unabhängig voneinander erweiterten drei Chirurgen die Ablatio mammae mit axillärer Lymphknotenausräumung zur radikalen Mastektomie: W. S. HALSTED an der John Hopkins University, W. MEYER in New York und J. ROTTER in Berlin.

Beeindruckt von den Ergebnissen VOLKMANN's hat HALSTED 1882 folgendes Behandlungsprinzip aufgestellt: "Bei der chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms darf man sich nicht mit der Ablatio der Mamma und der Ausräumung der Achsellymphknoten begnügen. Nur wenn man beide Pektoralismuskeln herausnimmt, werden die von der Milchdrüse wegführenden Lymphbahnen mitentfernt".

Die HALSTED-, MEYER-, ROTTERSche Operation bzw. die radikale Mastektomie nach ROTTER-HALSTED ging von dem orthodoxen chirurgischen Grundsatz der Karzinombehandlung aus, daß ein Tumor im Zusammenhang mit einem großen Areal gesunden Gewebes und mit dem dazugehörigen Lymphabflußgebiet chirurgisch entfernt werden muß. Dabei gilt es zu berücksichtigen, daß es sich bei den Mammakarzinomen, die HALSTED zu seiner Zeit operieren mußte, um Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium handelt, die heute nur noch als bedingt operabel angesehen werden würden.

2. Supraradikale Operationsverfahren

Die nach wie vor nicht befriedigenden Spätergebnisse der radikalen Mastektomie führten zu der Vermutung, daß auch die HALSTED'sche Operation nur bedingt radikal sei und lösten die Diskussion um eine supraradikale Mastektomie (Extended Radical Mastectomy) aus. Mehrere Chirurgen, unter anderen MARGOTTINI, URBAN, DAHL-IVERSEN, POLLAK und WANGENSTEEN, haben die Operation erweitert und nicht nur, wie bei der Operation nach ROTTER-HALSTED, die Brust, die axillären Lymphabflußwege sowie den M. pectoralis major und minor mit Ausräumung der infra- und supraclavikulären Lymphwege entfernt, sondern darüber hinaus die Gefäße und Lymphabflußwege der Interna-mammaria-Kette zusammen mit dem überlagernden Dreieck des Brustkorbes en bloc mitentfernt.

Jene "extended radical Mastectomy" geht von den Beobachtungen von HANDLEY und URBAN aus, daß die Interna-mammaria-Kette häufig bei Tumoren in den internen Quadranten befallen ist. Aber auch bei in den äußeren Quadranten lokalisierten Karzinomen ist sie in etwa 15 % befallen.

KAAE und JOHANSEN konnten jedoch bereits 1962 in einer prospektiven Studie nachweisen, daß die erweiterte Radikaloperation kein besseres Ergebnis bringt als die einfache Mastektomie mit Nachbestrahlung. Desgleichen bestätigte HAAGENSEN, daß jene drastische Operationsmethode keinen Vorteil bringt.

Aus einer kürzlich veröffentlichten prospektiven italienischen Gemeinschaftsstudie (LACOUR und Mitarb.) geht ebenfalls hervor, daß sich hinsichtlich einer Fünfjahresheilung keine Unterschiede zwischen der HALSTED'schen Operation und der "extended radical Mastectomy" ergeben haben, mit Ausnahme jener Untersuchungsgruppe, bei der ein Befall der inneren Quadranten bestanden hat. Beide Gruppen wurden nicht nachbestrahlt.

3. Einfache Mastektomie mit Axilla-Ausräumung nach PATEY

Nachdem die supraradikale Operation trotz größten chirurgischen Einsatzes und entsprechend erhöhten Operationsrisikos die Langzeitergebnisse nicht verbesserte, kam es zu vielfältigen Abweichungen von HALSTEDs klassischen Behandlungsgrundsätzen, zumal sich in den letzten Jahren durch forcierte Früherkennung die Therapie des Mammakarzinoms in Richtung der frühen Phasen verschoben hat.

So zeichnet sich international der Trend ab, im Rahmen der operativen Behandlung des weiblichen Brustkrebses Eingriffe mit Übersteigerter Radikalität zu vermeiden und eine differenziertere, d. h. eine mehr als bisher vom Schweregrad des Krankheitsstadiums abhängige Therapie zu betreiben. Darüber hinaus erhofft man sich eine Besserung postoperativer Spätergebnisse durch die Nutzung offensichtlicher Fortschritte einer adjuvanten Therapie, zum Beispiel der sich ständig verbessernden Bestrahlungstechnik, der ablativen Hormontherapie und der adjuvanten Chemotherapie, und zwar bereits im initialen Behandlungsverlauf.

Bei der Wahl des chirurgischen Vorgehens muß jedoch gewährleistet sein, daß der Tumor lokal vollständig exstirpiert wird und eine histologische Klärung der regionären Ausbreitung erfolgt. Nur wenn der Operateur sich entschließt, aufgrund histologischer Befunde zu klassifizieren, kann er stadiengerecht operieren und Eingriffe mit eingeschränkter Radikalität erwägen. Auch lassen sich nur so klare Kriterien für eine adjuvante Therapie festlegen und deren Ergebnisse später vergleichen (PEIPER und SIEWERT).

Unter Berücksichtigung dieser Fakten setzt sich zunehmend die einfache Mastektomie mit Axillaausräumung nach PATEY, auch als modifizierte radikale Mastektomie bezeichnet, als ein vielfach kontrolliertes und bewährtes "konservativeres" Behandlungsverfahren durch.

Bei der modifizierten radikalen Mastektomie bzw. einfachen Mastektomie mit Axillaausräumung nach PATEY wird die Brust mit dem axillären und subpektoralen Drüsenfettgewebespolster unter Belassung des großen Brustmuskels entfernt. Bei der Original-PATEY-Methode wird der M. pectoralis minor lediglich durchtrennt, in Modifikationen entfernt oder nach diagnostischer Axillarevision belassen.

Das Operationsverfahren nach PATEY ist funktionell und kosmetisch günstiger als die radikale Mastektomie nach ROTTERHALSTED. Sie erleichtert gegebenenfalls eine Aufbauplastik, läßt die Schulterkulisse unberührt, und das Auftreten eines postoperativen Armödems wird weitgehend verhindert.

Der Nachteil der PATEY'schen Operation besteht darin, daß die Belassung des großen Brustmuskels bezüglich der ihn durchziehenden Lymphbahnen eine schwache Stelle enthält. Die Ausräumung der Axilla gestaltet sich schwieriger, und es besteht die Gefahr, daß die interpektoralen Lymphbahnen, die immerhin bis zu 10 % befallen sind, nicht mitentfernt werden (DENCK). Die Operation ist deshalb vor allem bei oberflächlich gelegenen Tumoren ohne Beziehung zur Muskelfascie indiziert.

Inwieweit die Kombination der modifizierten radikalen Mastektomie nach PATEY mit der postoperativen Hochvolt-nachbestrahlung die Sicherheit zu erhöhen vermag, bleibt abzuwarten. Im Tumorstadium I sind die Meinungen geteilt, während im Tumorstadium II bei der Anwendung des Verfahrens nach PATEY die hochenergetische Nachbestrahlung als obligat angesehen wird.

Repräsentative Umfragen von LINDER, welche über 1000 Kliniken erfassen und auch anglo-amerikanische Statistiken nach FORREST mit einbeziehen, lassen erkennen, daß in den USA noch

immer die klassische Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED mit 77 % führt, die hingegen in Mitteleuropa (Österreich, Großbritannien, Schweiz und Bundesrepublik Deutschland) nur ein Drittel bis ein Fünftel ausmacht. Dafür werden in jenen Ländern die modifizierte Radikaloperation nach PATEY bevorzugt, in Großbritannien außerdem die einfache Mastektomie nach Mc WHIRTER.

Einer weiteren Umfrage von PEIPER und SIEWERT unter 150 chirurgischen Kliniken und Abteilungen in der Bundesrepublik Deutschland ist zu entnehmen, daß die modifizierte radikale Mastektomie nach PATEY bereits von 51 % westdeutscher Chirurgen im Rahmen eines differenzierten Vorgehens und von 41 % als Standardverfahren angewandt wird. Faßt man die Tumorstadien I und II zusammen, wird die PATEY-Methode von 62 % angewandt.

Im Stadium II wird allerdings bei Abwägung aller Fakten zumeist noch der klassischen Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED unter Mitentfernung zumindest der lateralen Pectoralis-major-Anteile mit Durchtrennung des M. pectoralis der Vorzug gegeben. Der Umfrage von PEIPER und SIEWERT zufolge ist jener Eingriff die Methode der Wahl bei 53 % der Chirurgen, die ein Standardverfahren für alle Fälle eines Mammakarzinoms wählen, während er von 69 % im Rahmen eines differenzierten Vorgehens seinen Platz findet. Zwar kann in diesem Stadium auch das Verfahren von PATEY angewendet werden; in diesem Fall ist jedoch die postoperative Hochvoltbestrahlung obligat, da hierbei die loko-regionale Tumorausrottung unsicher bleibt und die Nachbestrahlung die örtlichen Rezidive eindeutig senkt.

4. Einfache Mastektomie nach McWHIRTER

Nachdem die Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED als Standard-eingriff beim Mammakarzinom in den zurückliegenden 15 Jahren immer stärker in Frage gestellt wurde, zumindest sich in ihren Spätergebnissen nicht wesentlich von der modifizierten radikalen Mastektomie nach PATEY (zumeist kombiniert mit der Radiotherapie) unterschied, wird zunehmend die Tendenz erkennbar,

mit wesentlich kleineren, weniger entstellenden und funktionell günstigeren operativen Eingriffen denselben Behandlungseffekt zu erzielen.

Besonders in Großbritannien wurde von den vielfältig modifizierten Radikaleingriffen die einfache Mastektomie nach McWHIRTER ausgeführt. Hierbei wird die Brustdrüse unter Belassung der beiden Brustmuskeln und der regionalen Lymphknoten entfernt. Allerdings ist hierbei die postoperative Radiotherapie eine absolute Notwendigkeit, da die klinische Palpationsuntersuchung über den Krebsbefall der Lymphknoten mit einer Fehlerbreite bis zu 30 % belastet ist.

Die Nachteile der einfachen Mastektomie nach McWHIRTER liegen auf der Hand. Einerseits können wegen fehlender histologischer Sicherung das Befallensein oder die Tumorfreiheit der axillären Lymphknoten nicht beurteilt werden; die Folgen sind Rezidive. Andererseits wird eine nicht unerhebliche Zahl von Patientinnen ohne Notwendigkeit nachbestrahlt. Die einfache Mastektomie ist nach SCHWAIGER mit großer Zurückhaltung zu betrachten, nachdem sie der geforderten Stadieneinteilung und der Entfernung der regionalen Lymphknoten nicht Rechnung trägt.

5. Die subkutane Mastektomie

Die subkutane Mastektomie nach MALINIAC, RICE und STRICKLER ist als Radikaloperation des Mammakarzinoms völlig ungeeignet. Das Prinzip der subkutanen Mastektomie besteht in der Ausschälung des gesamten Brustdrüsenkörpers. Belassen werden Hautmantel mitsamt der Brustwarze, ein etwa 5 mm breiter Anteil der Subkutanschicht, außerdem die Achsellymphknoten. Den Grund des Wundbettes bildet die Pectoralisfaszie.

In gleicher Sitzung oder zweizeitig wird der schlaffe Hautsack durch eine Kunststoffprothese ausgefüllt, die bei diesem Verfahren den gesamten Drüsenkörper ersetzen muß, damit die natürliche Brustform erhalten wird.

Ziel der subkutanen Mastektomie ist die sorgfältige Ausschälung des zu Knotenbildungen neigenden Drüsenkörpers, sodann

die Wiederherstellung einer kosmetisch akzeptalen Brustform.

Wie bereits kurz erwähnt, ist aufgrund der bisherigen Erfahrungen die subkutane Mastektomie auf keinen Fall als ein ausreichendes Verfahren zur Entfernung eines auch nur kleinen invasiven Karzinoms anzusehen.

Als Indikationen für die subkutane Mastektomie gelten

- die proliferierende fibrozystische Mastopathie,
- das intraduktale, nicht infiltrierend wachsende Mammakarzinom (TIS),
- eine Milchgangspapillomatose,
- multiple mastopathische Knoten oder Zustand nach mehrfacher Exstirpation mastopathischer Knoten,
- große gutartige Tumoren der Brust, z.B. Angiofibrome, deren Entfernung zum Einsinken der Brust führt,
- Knoten in der Brust nach Mastektomie bzw. Ablatio der kontralateralen Seite wegen Brustkrebs,
- zunehmende Karzinophobie bei Knotenbildung in der Brust.

Bei Patientinnen im hohen bzw. höheren Lebensalter scheidet die subkutane Mastektomie als ein zu aufwendiges Operationsverfahren aus.

Im Regelfall ist die beidseitige subkutane Mastektomie angezeigt, nachdem histologisch immer wieder festgestellt wird, daß gleichartige Veränderungen auch in der präoperativ nicht verdächtigen Brust auftreten.

Ergibt sich bei der nachträglichen Untersuchung des Präparates ein Karzinombefund, so müssen die operativen Standardverfahren wie beim Mammakarzinom nachgeholt werden.

Die Diskussionen um den Wert der subkutanen Mastektomie sind noch im Gang, zumal man erst in etwa 20 Jahren über ausreichende Langzeitbeobachtungen verfügen wird, um sich ein abschließendes Urteil über den Eingriff bilden zu können (JAKOBS).

6. Die partielle Mastektomie (Tylektomie nach ATKINS)

Bei der partiellen Mastektomie bzw. Tylektomie nach ATKINS wird ein ganzer Quadrant der Mamma in seiner vollen Dicke bis auf den Brustmuskel entfernt, wobei die Breite des Hautstreifens mindestens 3 bis 4 cm betragen sollte. Die Langzeitergebnisse von Segmentresektionen sind eindeutig schlechter als bei Radikaloperationen, weil bei einem Teil der Mammakarzinome mit multizentrischem Auftreten innerhalb der Brust (bis zu 40 %) zu rechnen ist. Die partielle Mastektomie bzw. Tylektomie (mit Entfernung der regionalen Lymphknoten) wird zuweilen noch bei betagten Patientinnen sowie bei Frauen, die eine Absetzung der Brust ablehnen, alternativ vorgenommen.

7. Die einfache Tumorexstirpation (Lumpektomie)

Die einfache Tumorexstirpation erzielt zwar ein gutes kosmetisches Resultat und wurde um die Jahrhundertwende bereits mit allerdings sehr ungünstigen Ergebnissen vorgenommen. In den Sechziger Jahren wurde der Eingriff von CRILE in Cleveland erneut propagiert. Im allgemeinen ist jedoch jener Eingriff als alleinige Therapie abzulehnen, da die Gefahr der Zurücklassung von Tumorgewebe außerordentlich groß ist.

Nach den heutigen Erkenntnissen verbleibt nach einer Tumorexstirpation in neun von zehn Fällen noch Tumorgewebe sowohl im Drüsenrest als auch in der Axilla (daselbst bis zu 40 %). Lediglich bei einem Tumordurchmesser von weniger als 0,5 cm (präinvasives Karzinom) besteht eine relativ geringe Gefahr der Dissemination von Krebsgewebe innerhalb der Brustdrüse. Im allgemeinen sollte die Tumorexstirpation nur als Probeexstirpation mit ggf. nachfolgender Mastektomie durchgeführt werden.

Dem stehen zwar die Ergebnisse von ALMARIC und SPITALIER in Marseille gegenüber, die eine lokale Exzision mit einer Caesium-Therapie kombinieren und in günstigen Stadien bis zu 70 % 5-Jahres-Heilungen erzielen konnten. Bis zur endgültigen Einschätzung der Behandlungsergebnisse vergeht jedoch noch

eine längere Zeit. Angesichts der unsicheren klinischen Beurteilungsmöglichkeiten der Axillarilymphknoten sollten die Resultate zurückhaltend bewertet werden (LINDER).

8. Rezidiv-Operationen

Solitäre lokale Karzinom-Rezidive werden möglichst großzügig und weit im Gesunden, ggf. unter Mitnahme tastbarer Lymphknoten, exzidiert. Zwecks operativer Heilung ist es notwendig, in einem Krankheitsstadium einzugreifen, das noch vor der Tumordissemination liegt. Nicht selten verursachen jene Exzisionen in dem zumeist bestrahlten Gewebe Wundheilungsprobleme, die aber heute mit einer Omentum-Plastik im allgemeinen beherrscht werden können (THORBAN).

F. Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Auch die Radiotherapie steht innerhalb des Behandlungsplans des Mammakarzinoms zur Zeit im Mittelpunkt lebhafter Diskussionen. Zwar hat sich gezeigt, daß die Zahl der Lokalrezidive postoperativ durch eine zusätzliche Strahlentherapie ohne Zweifel vermindert werden kann; ihre Indikationsbreite wurde jedoch durch die Erkenntnis eingeschränkt, daß bei der Mehrzahl der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose bereits okkulte Fernmetastasen vorliegen, deren Wachstum durch die Radiotherapie nicht gehemmt, sondern unter Umständen sogar beschleunigt wird. Schließlich läßt sich nicht ausschließen, daß die bei diffuser Mikrometastasierung wirksame adjuvante Chemotherapie durch die Bestrahlung im Anschluß an die Radikaloperation beeinträchtigt wird (MEURET).

Während sich die Strahlentherapie des Mammakarzinoms praeoperativ und als alleinige Anwendung nicht durchsetzen konnte, wird eine postoperative Bestrahlung zumindest in allen Fällen vorgenommen, in denen histologisch eine axilläre Lymphknotenmetastasierung nachweisbar war. Darüber hinaus plädieren zahlreiche Chirurgen nach modifizierten Eingriffen der radikalen Mastektomie sicherheitshalber zur Vermeidung eines Lokalrezidivs für eine Strahlentherapie. Eine ungenügende Radikalität der operativen Technik erfordert eine intensive Nachbe-

strahlung. Dies gilt im besonderen, wenn die operativen Eingriffe zugunsten eines besseren kosmetischen Ergebnisses eingeschränkt werden. Hierbei ist eine besonders gute Kooperation zwischen Operateur und Radiotherapeuten unerläßlich (BRACHETTI und DRINGS).

Bereits 1964 zeigte COLE, daß die Strahlentherapie nicht in der Lage ist, eine Überlebenszeitverlängerung für die Mammakarzinom-Patientinnen zu bewirken. Neben anderen Autoren wurden diese Ergebnisse 1970 von FISHER und Mitarb. bestätigt. Dementsprechend wird in den letzten Jahren die postoperative Radiotherapie im Stadium I und II nach modifizierter radikaler Mastektomie zunehmend aufgegeben, nachdem sie in keiner der großangelegten Studien zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs oder zu einer Verlängerung der Lebenserwartung führte, und durch die adjuvante Chemotherapie ersetzt, von der man sich eine Verbesserung der Überlebenszeit erhofft (ALBERT und Mitarb., MEURET).

Im Stadium III und IV des Brustkrebses ist die Strahlentherapie in dem Behandlungsplan enthalten, da sie in der Lage ist, bei Patientinnen, bei denen eine lokale Radikaloperation nicht mehr möglich war, den Resttumor zu vernichten und bei inoperablen Fällen die Tumormasse erheblich zu verkleinern.

Eine Indikation zur alleinigen Strahlentherapie stellt das inflammatorische Mammakarzinom dar, das aufgrund seines weit ausgebreiteten Hautbefalls und der mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegenden Fernmetastasen zumeist inoperabel ist. Nach Einleitung der Radiotherapie kann die Behandlung mit Zytostatika mit oder ohne hormonelle Maßnahmen nach den Richtlinien für das metastasierende Mammakarzinom fortgesetzt werden.

Bei einer Fernmetastasierung des Brustkrebses kommt der Strahlentherapie lediglich eine palliative Bedeutung zu, besonders unter Ausnutzung des analgetischen Effektes bei der Skelettmetastasierung.

Schließlich wird die Radiotherapie primär bei Patienten mit hohem Operationsrisiko oder bei Ablehnung des operativen

Eingriffs unabhängig vom Stadium der Erkrankung eingesetzt.

Die Diskussion, wann und ob nach einer chirurgischen Intervention bei Mammakarzinom Strahlentherapie, Chemotherapie oder Immuntherapie folgen soll, ist derzeit nicht schlüssig zu beantworten. Die Auseinandersetzungen über die Wertigkeit kurzfristiger Studien oder fehlinterpretierter statistischer Auswertungen (BONADONNA und Mitarb., B. FISHER und Mitarb., FLETCHER sowie STJERNSWARD) zeigen, daß hier längere Beobachtungen über mindestens 10 Jahre und vergleichende Reihen notwendig sind, um die Wertigkeit der einzelnen Behandlungsverfahren und ihrer Kombination richtig einzuschätzen (KÄRCHER).

G. Hormontherapie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom gehört zu jenen Tumorarten, wo die internistische Therapie auch noch im Stadium der generalisierten Metastasierung beachtliche Erfolge zu verzeichnen hat. Mit den zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden kann man zwar bei Vorliegen von Metastasen keine Heilung, sondern nur eine palliative Wirkung, im günstigsten Fall mit kompletter Rückbildung der Metastasen über einen sehr langen Zeitraum erreichen (NOWAKOWSKI).

Für die internistische onkologische Behandlung stehen endokrine und zytostatische Behandlungsverfahren zur Verfügung. Die endokrine Therapie des Mammakarzinoms beruht im Prinzip auf der Hormonabhängigkeit und der Hormonempfindlichkeit endokrin gesteuerter Organe. Das Mammakarzinom gehört zu den hormonabhängigen Tumoren. Diese Tatsache hat man sich seit langem zunutze gemacht, um beim metastasierenden Mammakarzinom Remissionen zu erreichen.

Zwei Entwicklungen der letzten Jahre haben die endokrinen Behandlungsverfahren beim Mammakarzinom wieder stärker in den Vordergrund gerückt:

1. die bessere Selektionsmöglichkeit hormonabhängiger Karzine mit Hilfe der Steroidhormonrezeptor-Bestimmung im Tumorgewebe,

2. die Einführung weitgehend nebenwirkungsfreier Präparate in Form der Antiöstrogene.

Indiziert ist eine endokrine Therapie lediglich bei Nachweis progredient wachsender Metastasen, von denen wiederum nur hormonabhängige Karzinommetastasen, das sind 30 - 40 %, durch Hormone bzw. Eingriffe am endokrinen System günstig beeinflußt werden. Etwa 2/3 der Frauen besitzen hormonunabhängige Tumoren, deren Wachstum sich durch endokrine Maßnahmen nicht beeinflussen läßt. Durch die Bestimmung der Konzentration an Östrogenrezeptoren in malignen Mammatumoren oder deren Metastasen ist es möglich, die nach ihren biologischen Verhalten unterschiedlichen Karzinome in zwei Gruppen mit hohem und niedrigem Rezeptorengehalt einzuteilen. Dadurch läßt sich abschätzen, ob ein Tumor auf eine Hormonbehandlung ansprechen wird oder nicht. Stellt sich heraus, daß nach der Operation auf Steroidhormonrezeptoren untersuchtes Tumorgewebe einen geringen bis negativen Rezeptorbefund aufweist, wird man statt der endokrinen Therapie eine andere Behandlungsmaßnahme, zum Beispiel die Chemotherapie mit Zytostatika a priori vorziehen.

Ansonsten sollte man die endokrine Therapie immer der Chemo- bzw. Zytostatikatherapie vorangehen lassen, da die additive endokrine Primärtherapie, insbesondere auch der Einsatz der neu entwickelten Antiöstrogene, einfacher zu handhaben und mit weit geringeren Nebenwirkungen verbunden, darüber hinaus auch billiger ist (NOWAKOWSKI).

Die endokrine Therapie ist eine der ältesten Behandlungsarten von Metastasen. Ausgangspunkt hierfür war die bekannte Beobachtung von BEATSON, die in den vierziger Jahren wieder aufgegriffen und ausgebaut wurde. BEATSON beschrieb 1896, daß die Ovariectomie beim inoperablen Mammakarzinom zu Remissionen führen kann. Diese Beobachtung führte zu einer Reihe von Tierversuchen, bei denen verschiedene endokrine Organe chirurgisch oder radiologisch ausgeschaltet wurden. Hierbei zeigte sich, daß auch durch die Adrenalectomie und die Hypophysektomie ähnliche Ergebnisse wie durch die Ovariectomie erzielt werden konnten.

Die Hormonbehandlung des Mammakarzinoms geht davon aus, das hormonelle Milieu, in dem Tumor und Metastasen gewachsen sind, radikal zu ändern. Dies kann auf zwei Wegen erfolgen:

1. durch ablative chirurgische Verfahren: Ovariectomie, Adrenalectomie und Hypophysektomie,
2. durch additive Maßnahmen mit dem Ziel, durch Veränderungen des endokrinen Milieus das Tumorstadium zu beeinflussen, zum Beispiel durch Östrogene, Androgene und ihre Derivate, Gestagene und Kortikoide.

Die Durchführung einer ablativen und additiven Hormontherapie hängt im wesentlichen davon ab, ob bei den Patientinnen noch eine ovarielle Funktion besteht, bzw. ob sie sich in der Prä- oder Postmenopause befinden.

1. Ablative Therapie

Die ablativ Therapie besteht in der Entfernung bzw. Ausschaltung hormonproduzierender Organe, von denen angenommen wird, daß sie das Wachstum eines Mammakarzinoms beeinflussen können.

Therapie der Wahl ist die Ovariectomie, und zwar bei menstruierenden Frauen sowie bei Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Eintritt der Menopause. Die Ovariectomie wird wegen des rascheren Wirkungseintritts der Röntgenkastration vorgezogen, da sich Erfolg oder Mißerfolg schneller beurteilen lassen und ggf. eine Chemotherapie mit Zytostatika frühzeitiger eingeleitet werden kann.

Der Prozentsatz objektiver Remissionen liegt bei 25 - 30 % und geht mit einer signifikanten Lebensverlängerung einher. Ein besonderer Vorteil der Ovariectomie liegt in der Möglichkeit der Selektion hormonabhängiger Fälle: Bei erfolgreicher Ovariectomie ist das Vorliegen eines hormonabhängigen Tumors gewiß. Jene Patientinnen haben die Chance, bei Eintritt eines neuen Rezidivs durch nachfolgende endokrine Maßnahmen, wie Hormontherapie oder ablativ Maßnahmen, in eine neue Remission zu gelangen (NOWAKOWSKI).

Die Ovariectomie zeigt die besten Resultate in den Frühphasen der Metastasierung; dies gilt auch für die anderen ablativen

Verfahren. Frauen in der Menopause, die auf eine additive Hormontherapie mit Remission reagierten, besitzen nach ablativer Sekundärtherapie die gleichen Chancen wie erfolgreich ovariectomierte Frauen (nach NOWAKOWSKI).

Bilaterale Adrenalektomien und Hypophysektomien werden als Eingriffe mit nicht geringen Risiken bei den zumeist schwerkranken Frauen heutzutage weit seltener durchgeführt, zumal die Adrenalektomie einerseits durch das Antiöstrogen-Präparat Tamoxifen, wahrscheinlich auch durch eine Nebennierenrindenblockierende Substanz Aminoglutethimid ersetzt werden kann. Die Hypophysektomie ist gelegentlich noch bei Patientinnen mit ausgeprägter Knochenmetastasierung und entsprechenden Schmerzen bei nachgewiesener Hormonempfindlichkeit des Tumors indiziert (MAASS und JONAT).

Tritt nach Remissionsinduktion ein Rezidiv auf, so kann entweder ein Therapieversuch mittels Antiöstrogenen (Tamoxifen bzw. Nolvadex^R) oder Gestagenen (Clinovir^R) unternommen oder sofort eine kombinierte Chemotherapie eingesetzt werden (MELCHERT).

2. Additive Hormontherapie

Im Rahmen der additiven Hormontherapie werden Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom mindestens 5 Jahre jenseits der Menopause mit Östrogenen und anderen Hormonen behandelt. Besteht Unsicherheit über den Zeitpunkt der Menopause, entscheiden als Parameter der Proliferationsgrad der Vaginalschleimhaut oder die Östrogenausscheidung im Harn.

Hinsichtlich der hormonadditiven Verfahren ist das Antiöstrogen Tamoxifen an die erste Stelle gerückt. Als zweiter Behandlungsschritt lassen sich Östrogene in hoher Dosierung oder Gestagene einsetzen. Androgene gelangen nur noch selten, meistens bei Patientinnen um die Menopause herum zur Anwendung und sind dann auch durch Anabolika ersetzbar. Neuerdings werden mit Gestagenen, wie z.B. Clinovir^R oder Farlutal^R, selbst bei chemotherapieresistenten Patientinnen erneute Remissionen erzielt.

Die Einführung der antiöstrogenen Substanz Tamoxifen (Nolvadex^R) hat aufgrund der bisher vorliegenden Erfahrungen gezeigt, daß man mit dieser Substanz bei nicht selektioniertem Patientinnengut die gleiche Remissionsrate erzielt wie mit anderen endokrinen Verfahren. Dadurch sind die eingreifenderen ablativen endokrinen Behandlungen, wie Adrenalektomie und Hypophysektomie, in den Hintergrund getreten, wogegen noch nicht erwiesen ist, ob auch die Ovariectomie bei Patientinnen in der Prämenopause durch das Antiöstrogen ersetzt werden kann (MAASS und JONAT). Dagegen können jene Östrogenantagonisten sowohl prämenopausal als auch in der Menopause, monotherapeutisch als auch in Kombination mit Chemotherapie, schließlich wegen Fehlens ernsterer Nebenwirkungen auch bei Patientinnen mit Kontraindikationen gegen Chemotherapie oder Östrogene günstige Resultate bringen (SEEBER).

Eine erfolgreiche hormonelle Therapie wird so lange weitergeführt, bis ein Rezidiv auftritt oder die Metastasierung fortschreitet. Ein abruptes Absetzen der hormonalen Medikation zu jenem Zeitpunkt wirkt gelegentlich im Sinne eines Reboundeffektes wiederum tumorhemmend.

Wie bereits erwähnt, wird in Zukunft der Nachweis von Hormonrezeptoren im Tumorgewebe das wesentlichste Kriterium zur endokrinen Behandlung darstellen, nachdem Patientinnen, in deren Tumorgewebe keine oder nur sehr geringe Mengen von Östrogenrezeptoren nachweisbar sind, praktisch keine Chance besitzen, auf eine endokrine Therapie zu reagieren, während bei positivem Nachweis in etwa 60 % der Fälle mit einer Remission zu rechnen ist.

Da jedoch in vielen Fällen Rezeptor-Analysen noch nicht vorliegen, sind klinische Kriterien als Entscheidungshilfe heranzuziehen. Als günstig für eine endokrine Behandlung sind Patientinnen mit relativ langsamem Tumorstadium, erkennbar am längeren freien Intervall zwischen Primärbehandlung und Metastasierung sowie Patientinnen mit Haut-, Knochen- und vereinzelt Lungenmetastasen. Bei ungünstigem Metastasierungsstyp, fehlendem oder niedrigem Rezeptorgehalt des Tumorgewebes muß in jedem Fall eine Polychemotherapie anstelle endokriner Verfahren eingeleitet werden.

H. Chemotherapie des Mammakarzinoms

Nachdem Chirurgie und Radiotherapie in den letzten beiden Jahrzehnten trotz Einsatzes unterschiedlichster Behandlungsmethoden die Heilungsrate des Mammakarzinoms nicht wesentlich zu verbessern vermochten, wurde der adjuvanten postoperativen Chemotherapie des operierten Mammakarzinoms zunehmendes Interesse geschenkt.

Jene Bemühungen um eine Verbesserung der Prognose durch zusätzliche postoperative Behandlungsmaßnahmen gehen von der Tatsache aus, daß nur 20 - 30 % aller Frauen mit Mammakarzinom durch lokale Maßnahmen (Operation und/oder Bestrahlung) endgültig geheilt werden können, die überwiegende Mehrheit hingegen früher oder später postoperativ an ihrem Tumor infolge von Fernmetastasen sterben. Dies gilt im besonderen für die vielen Patientinnen, bei denen bereits bei der Operation regionäre, meist axilläre Lymphknotenmetastasen entdeckt wurden.

Zwar läßt sich durch die postoperative Bestrahlung das Auftreten von Lokalrezidiven nach Mastektomie offensichtlich vermindern; wie jedoch die Analysen größerer Patientenkollektive in randomisierten, prospektiven Studien beweisen, gelingt es durch Kombination von Operation und Bestrahlung nicht, das spätere Auftreten von Fernmetastasen zu verhindern und damit die Überlebenszeit zu verlängern (JUNGI und SENN).

Spätrezidive nach jahrelanger Tumorfreiheit lassen auf eine frühe Metastasierung im Zeitpunkt der Diagnosestellung und eine lange Phase okkulter Mikrometastasierung schließen.

Zahlreiche Erfahrungen an tierischen und menschlichen Tumoren lehren, daß es nur durch frühzeitigen Einsatz systemischer Maßnahmen im Stadium der okkulten Fernmetastasierung gelingen kann, die Tumordissemination wirksam zu bekämpfen und damit die Überlebenszeit zu verlängern (SENN).

Damit eine systemische adjuvante Behandlung nach anscheinend radikaler Entfernung eines malignen Tumors Aussicht auf Erfolg haben kann, müssen vor allem zwei Vorbedingungen erfüllt sein:

1. Der natürliche Verlauf der Tumorerkrankung - ohne Zusatzbehandlung - muß ungünstig, d. h. durch rasches und/oder häufiges Auftreten von zum Tode führenden Fernmetastasen gekennzeichnet sein,
2. müssen für den gleichen Tumor im Stadium der Fernmetastasierung wirksame systemische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Beide Voraussetzungen sind beim weiblichen Mammakarzinom erfüllt (JUNGI und SENN). Dem ungünstigen natürlichen Verlauf bei Patientinnen mit operiertem Brustkrebs steht die Möglichkeit einer erfolgreichen Behandlung von Metastasen durch eine Kombinationschemotherapie gegenüber, welche zumindest eine Verringerung der Rezidivquote und eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls erkennen läßt (MELCHERT), aber auch die Überlebenszeit nicht nur zu verlängern, sondern vor allem aber auch zu verbessern vermag (SENN). Die Erfolge endokriner Maßnahmen sind demgegenüber durchwegs bescheidener.

Die ersten Versuche mit der adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom wurden seit 1957 von McDONALD und Mitarb. sowie von B. FISHER unternommen. Jedoch erst die großangelegten Studien des National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) unter B. FISHER in den USA sowie von BONADONNA und Mitarb. in Mailand fanden verbreitet Aufmerksamkeit und setzten zahlreiche Adjuvans-Studien beim operierten Mammakarzinom in Gang, deren Ergebnisse meist noch nicht vorliegen. Eine dritte bedeutsame Studie wurde von der ostschweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Onkologie (OSAKO) unter SENN durchgeführt.

Die Forschergruppe unter FISHER hat seit 1971 systematisch mehrere Adjuvans-Studien betrieben. Bedeutsame Resultate liegen vor allem von der ersten Studie vor. Hierin werden im randomisierten Vergleich zwei Patientenkollektive mit axillärer Lymphknotenmetastasierung konfrontiert, von denen die eine einer postoperativen Monotherapie mit dem relativ gut verträglichen Alkeran unterzogen, die Kontrollgruppe mit einem Placebo behandelt wurde. Das Alkeran wurde über 2 Jahre während

je 5 Tagen alle 6 Wochen appliziert. Eine erste Publikation 1975 ergab bei 211 auswertbaren Patientenverläufen eine Verminderung von Rezidiven und Metastasen in der alkeranbehandelten Gruppe mit 9,7 % gegenüber 22 % in der Placebogruppe. In der prämenopausalen Gruppe betrug die statistische Signifikanz sogar 3 % gegenüber 30 %.

Kurze Zeit nach FISHER berichteten BONADONNA und Mitarb. über ihre Ergebnisse einer randomisierten Studie an 391 Patientinnen mit regionär metastasierendem, operiertem Mammakarzinom. Die Unterschiede zwischen den über 12 Monate mit einer Kombination von Endoxan (per os), Methotrexat und Fluoro-urazil (beide i.v.) behandelten Gruppe zur unbehandelten Kontrollgruppe waren signifikant. Während bei 24 % der unbehandelten Patientinnen Rezidive bzw. Metastasen auftraten, war dies nur bei 5 % der zytostatisch Behandelten der Fall. Auch nach vierjähriger Beobachtungszeit war die Rezidivquote mit 25 % in der Behandlungsgruppe gegenüber 59,2 % in der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt.

Sowohl aus der Studie von FISHER wie auch aus jener von BONADONNA ergab sich die prognostische Bedeutung der Zahl befallener axillärer Lymphknoten. Auch profitierten in beiden Studien vor allem die in der Prämenopause befindlichen Patientinnen von der Adjuvansbehandlung. Demgegenüber schien in der von der OSAKO durchgeführten Studie mit der oralen intermittierenden Kombinationschemotherapie, bestehend aus Leukeran, Methotrexat und Fluoro-urazil, vor allem den postmenopausalen Patientinnen zu nützen (SENN). Möglicherweise bedürfen postmenopausale Frauen einer intensiveren und längeren Chemoprophylaxe (MELCHERT).

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle einen Überblick über den Stand der noch voll im Fluß befindlichen Chemotherapie des Mammakarzinoms geben zu wollen, zumal die bisher zur Verfügung stehenden Daten in dem umfangreichen Schrifttum noch viele Fragen offen lassen. Dementsprechend sollen nur einige Hinweise zum gegenwärtigen Stand der zytostatischen Behandlung des Mammakarzinoms gegeben werden.

Das Mammakarzinom gehört zu der Gruppe von soliden Tumoren, die auf eine Chemotherapie ansprechen. Mit zytostatischen Mitteln lassen sich jedoch nur jene Tumorzellen erreichen, die sich im Moment der Applikation im Teilungszyklus befinden. Experimentellen Daten von Tiertumoren zufolge lassen sich kleine Tumormassen zytostatisch weitaus besser behandeln als große, da ihre Wachstumsfraktion, d.h. der Prozentsatz der sich teilenden Zellen, größer ist, das Eindringen des Zytostatikums in die Tumorzelle gewährleistet ist, Sauerstoffversorgung und Vaskularisation noch normal sind (SENN). Mit anderen Worten: Der Anteil teilungsaktiver Zellen am gesamten Tumorzellaktiv scheint um so größer zu sein, je kleiner eine Metastase ist.

Es ist deshalb verständlich, wenn man eine zytostatische Therapie nicht erst bei Vorliegen eines klinisch nachweisbaren metastatischen Prozesses, sondern so früh wie möglich, noch zum Zeitpunkt okkultter Metastasen, beginnt. Das heißt, die Heilungschancen sind am größten, wenn das postoperative Intervall bis zum Einsatz der adjuvanten Chemotherapie möglichst kurz ist.

Bei der Durchführung der Chemotherapie des Mammakarzinoms gilt es jedoch, zwischen der adjuvanten Chemotherapie und der aggressiven Chemotherapie zu entscheiden, was auch für die Kombination der zu wählenden Präparate bedeutungsvoll ist.

1. Adjuvante Chemotherapie

Bei der adjuvanten Chemotherapie handelt es sich um die zeitlich begrenzte postoperative Gabe von Zytostatika im Rahmen der Primärbehandlung des loco-regional begrenzten Mammakarzinoms als prophylaktische Maßnahme zur Vernichtung okkultter Mikrometastasen vor ihrer klinischen Manifestation.

Eine an der Universitäts-Frauenklinik Mainz durchgeführte Pilot - Studie mit einer Zweier-Kombination (Endoxan + Methotrexat), welche bei 35 Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall und/oder einer Tumorgroße von über 2 cm im Anschluß an Operation und Nachbestrahlung ambulant über insgesamt zwei Jahre durchgeführt wurde, hat nach einer Laufzeit von drei Jahren

eine Rezidivquote von 5,7 % (2 von 35 behandelten Patientinnen) erbracht (MELCHERT).

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand scheint die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie in der Behandlung sog. "high risk"-Patientinnen zu liegen, deren Primärbefund folgende Tumorstadien umfaßt: $T_{2b} - 4 N_0 M_0$ und $T_1 - 4 N_1 - 3 M_0$.

Eine unkontrollierte Anwendung außerhalb randomisierter Studien ist derzeit noch nicht vertretbar (MELCHERT).

2. Aggressive Chemotherapie

Bei der aggressiven Chemotherapie handelt es sich um die zeitlich praktisch unbegrenzte Behandlung klinisch oder histologisch nachgewiesener Metastasen oder Rezidive speziell bei rascher Spontanprogredienz, bedrohlicher Symptomatik, viszeraler Metastasierung und Fehlen von Oestrogenrezeptoren, sekundär bei allen Fällen, die die endokrine Behandlung nicht oder nicht mehr mit Regression oder Stillstand des Tumorstadiums beantworten.

Obgleich bis heute noch kein endgültiges Urteil möglich ist, welche Chemotherapeutika oder welche Kombination von Zytostatika die günstigsten Ergebnisse bei der Behandlung des disseminierten Mammakarzinoms ermöglichen, so besteht doch hinsichtlich folgender Fakten weitgehende Übereinstimmung (ROTTE und CAFFIER):

1. Die meisten Untersucher halten die Polychemotherapie erfolgreicher als die Monotherapie (GALLMEIER, HARTENSTEIN, NAGEL u.a.),
2. Mit der intermittierenden Intervall- oder Stoßbehandlung lassen sich günstigere Resultate erzielen als mit der kontinuierlichen (Dauer-)Behandlung.
3. Haut- und Weichteilmetastasen scheinen besser auf die Chemotherapie anzusprechen als viszerale und ossale Metastasen, wobei letztere die geringste Ansprechrate erkennen lassen.
4. Besonders große lokale Metastasen im Rahmen einer disseminierten Metastasierung werden zusätzlich bestrahlt (sog. Eisbergbestrahlung).

Die zytostatische Behandlung disseminierter Krankheitsstadien des Mammakarzinoms wird heute praktisch nur in Form der Polychemotherapie durchgeführt, da durch die Kombination mehrerer Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und verschiedenen Toxizitätsspektren wesentlich höhere Remissionsraten induziert werden als durch Anwendung einzelner Chemotherapeutika.

Im Vergleich zur additiven endokrinen Therapie ist die aggressive Polychemotherapie komplizierter und mit mehr Nebenwirkungen belastet. Sie ermöglicht jedoch, wie bereits erwähnt, höhere Remissionsraten bei allerdings niedrigerer mittlerer Remissionsdauer (STOLZENBACH und NOWAKOWSKI).

Es liegen Berichte über Kombinationen bis zu fünf zytostatischen Präparaten vor, die einen unterschiedlichen Angriffspunkt im Zellteilungszyklus aufweisen. Von COOPER und Mitarb. inauguriert, konnte die Wirksamkeit der Fünfer-Kombination Fluorouracil + Methotrexat + Vincristin + Endoxan + Prednison durch die randomisierten Studien der Ostschweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Onkologie (OSAKO bzw. SAKK) belegt werden und fand inzwischen als Standardtherapie Eingang in das Therapiekonzept zahlreicher Kliniken. Natürlich müssen bei der Auswahl der Medikamente für die Therapieplanung Metastasierungstyp, prognostische Faktoren, Hormonstatus, einschließlich Steroidrezeptoren, und nicht zuletzt der Allgemeinzustand Berücksichtigung finden.

Der Wert bestimmter Chemotherapeutika wird letzten Endes auch durch ihren therapeutischen Quotienten, durch das Verhältnis von Heilungschance und Schädigungsrisiko, bestimmt. Dies gilt zum Beispiel für das vielleicht zur Zeit beste Monochemotherapeutikum, das zytotoxische Antibiotikum Adriamycin (Adriablastin). Die erheblichen Nebenwirkungen und die große therapeutische Potenz machen seine Anwendung im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie problematisch und beschränken sie auf metastasierende Karzinome. Kardio- und hämatotoxische Wirkungen, massive Nekrosen bei paravenöser Applikation sowie erhebliche Nebenwirkungen, wie totale Alopezie, Stomatitis

und weitere Störungen des Verdauungstraktes müssen dabei in Kauf genommen werden.

Resistenzentwicklungen gegen die verwendeten Chemotherapeutika, Schädigungen des Immunsystems, Induktion von Sekundärkarzinomen und nicht zuletzt eine gewisse "Therapie-Müdigkeit" limitieren nicht selten eine geplante Langzeittherapie. Es ist gewiß nicht leicht, operierte und bestrahlte Frauen, die sich gesund fühlen, dabei mit dem Trauma einer Brustamputation belastet sind, auch nur für 6 Monate, geschweige 12 oder gar 24 Monate lang für eine eingreifende chemotherapeutische Behandlung mit ihren zahlreichen Neben- und Begleitwirkungen zu motivieren. Dementsprechend stellt SENN folgende Anforderungen an ein postoperatives Rezidiv-Prophylaxeprogramm beim Mammakarzinom:

- wirksame, erprobte Medikamentenkombination,
- einfach durchführbar, wenn möglich oral,
- lange therapiefreie Pausen (intermittierend),
- wenig toxisch (kein Haarausfall, wenig gastrointestinale Nebenwirkungen, geringe hämatologische Toxizität, gut steuerbar, keine Beeinflussung von Allgemeinzustand und evtl. Arbeitsfähigkeit),
- möglichst befristete Behandlungsdauer (6 - 12 Monate),
- möglichst billig (wenig Kontrollen, keine exzessiv teuren Medikamente wie Vincristin oder Adriamycin).

Die Chemotherapie des Mammakarzinoms bietet einen neuen Weg, der nach jahrzehntelangem Suchen näher an das Ziel einer Lebensverlängerung und möglicherweise Heilung lokal behandelter Frauen mit locoregionalem Mammakarzinom heranführt. Trotz der unverkennbaren Anfangserfolge fehlt es nicht an zahlreichen Stimmen, die davor warnen, die noch nicht ausgereifte neue Therapiemethode bereits jetzt in die klinische Routinebehandlung aufzunehmen (SENN).

1. Prognose des Mammakarzinoms

Die Prognose des unbehandelten Mammakarzinoms ist denkbar schlecht: Es zeigt eine 5-Jahres-Überlebenszeit von etwa 20 % und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 3 - 5 % (BLOOM).

Aber auch die Prognose des behandelten Mammakarzinoms erfuhr, wie bereits mehrfach erwähnt, seit der Jahrhundertwende nur sehr langsam eine Verbesserung. Sie resultiert zwar zum Teil aus Fortschritten in der Operationstechnik und in der Strahlentherapie sowie aus dem Einsatz hormonell-endokriner und chemotherapeutischer Behandlungsverfahren. In einem viel höheren Maße als die Wahl der Behandlungsmethode dürfte jedoch der frühere Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Behandlungsbeginns die Prognose des Mammakarzinoms günstig beeinflussen.

Wichtige Kriterien zur Beurteilung der Prognose bzw. der Gefahr eines Rezidivs ergeben sich aus der pathohistologischen Untersuchung des Operationspräparates, aus der Größe (Durchmesser) des Primärtumors und aus dem Ausmaß eines eventuell vorliegenden Lymphknotenbefalls.

Einem von CUTLER angegebenen Diagramm über die Beziehungen zwischen Tumorgröße und Überlebenszeit nach Diagnosestellung zufolge führt ein Tumor von 1 bis 2 cm Durchmesser zu einer 10-Jahres-Überlebensdauer von etwa 70 %; dagegen liegt sie bei einer Tumorgröße von 5 cm im Durchmesser nur noch bei etwa 30 %.

Noch augenfälliger wird die Prognose bzw. die Lebenserwartung durch die Zahl der befallenen Lymphknoten beeinflusst. Beobachtungen von FISHER und Mitarb. zufolge verschlechtert sich die Prognose erheblich, wenn vier und mehr Lymphknoten befallen sind. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Befall von ein bis drei Lymphknoten je nach Lokalisation zwischen 62 und 89 %, bei Befall von vier und mehr Lymphknoten nur noch 33 bis 38 %.

Auch die Häufigkeit der nach Mastektomie auftretenden Rezidive wird erheblich stärker vom Fehlen bzw. von der Präsenz befallener Lymphknoten bestimmt als von der Größe des Primärtumors

(VALAGUSSA, BONADONNA und VERONESI). So liegt zum Beispiel die Rückfallrate innerhalb der ersten 10 postoperativen Jahre bei negativen Lymphknoten, und zwar sowohl bei den kleinen (T_1) als auch bei sehr großen (T_3) Primärtumoren, zwischen 20 und 30 %, während sie bei positiven (befallenen) Lymphknoten, von der Tumorgröße abhängig von 50 % bei T_1 auf über 80 % bei T_3 ansteigt.

Nach SMITH und Mitarb. sinkt die 10-Jahres-Oberlebenszeit mit zunehmender Zahl befallener Lymphknoten drastisch ab:

Zahl der befallenen Lymphknoten	Zehnjahres- überlebenszeit
1	44 %
3	39 %
4	33 %
5	29 %
6 - 10	9 %

nach SMITH und Mitarb. (1977)

Allerdings ist für die Beurteilung der Prognose durch die axillären Lymphknoten vor allem der histologische Nachweis entscheidend. Nach den Untersuchungsergebnissen von CUTLER ist die Prognose am ungünstigsten, wenn in einem palpablen Lymphknoten eine Metastasierung histologisch nachgewiesen wurde. Dagegen liegt die Prognose bei klinisch palpablen und verdächtigen Lymphknoten, bei denen sich histologisch keine Metastasierung ergab, in der Heilungsphase nur wenig unter der eines histologisch und klinisch negativen Lymphknotens.

Wesentlich günstiger scheint auch die Prognose zu sein, wenn in beiden Achselhöhlen vergrößerte Lymphknoten zu tasten sind (CUTLER und Mitarb.), da sie auf eine gesteigerte Abwehrfunktion hindeuten, wofür auch die Feststellung spricht, daß eine verstärkte Sinushistiozytose in den Axillarlymphknoten ebenfalls zu einer besseren Prognose führt.

Während früher angenommen wurde, daß die Prognose des Mammakarzinoms weitgehend vom Sitz des Primärtumors abhängt, kamen

FISHER und Mitarb. aufgrund der Untersuchungsergebnisse einer Sammelstatistik von 1063 Frauen zu der Feststellung, daß der Sitz der Primärgeschwulst die Prognose nur unwesentlich beeinflusst. Während die 5-Jahres-Überlebensrate in den verschiedenen Kollektiven je nach Tumorlokalisation zwischen 55 und 71 % lag, ergeben sich bei der Trennung der Kollektive in Fälle ohne Lymphknotenbefall (50 - 80 %) und in solche mit nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung (24 - 60 %) wesentlich stärkere Schwankungen. Am niedrigsten lag die Heilungsrate mit 40 % bei diffusem Tumorbefund. Nach DONEGAN ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei Lage des Primärtumors im inneren unteren Quadranten der Brust am niedrigsten (46 %), da sie aufgrund der Lymphdrainagewege zu einem häufigen Befall der inneren Lymphknotenkette der Mamma führt.

Im Vergleich zur Tumorgröße und zum Lymphknotenbefall wird dem histologischen Typ des Karzinoms verhältnismäßig wenig prognostische Bedeutung beigemessen. Allerdings gilt auch für das Mammakarzinom der Grundsatz: Je entdifferenzierter und mitosenreicher, desto bösartiger ist der Krebs. Noninvasive Karzinome haben eine bessere Prognose als die invasiven Krebse. Die duktaalen Karzinome, die etwa 60 % aller Mammakarzinome ausmachen, besitzen eine schlechtere Prognose als etwa das medulläre Karzinom mit lymphoidem Stroma oder mukoide (Gallert-)Karzinome.

Offensichtlich stellt ein niedriger Gehalt an Östrogenrezeptoren in den Zellen des Mammakarzinoms ein prognostisch ungünstiges Zeichen dar. Hierfür spricht nicht zuletzt der höhere Anteil Östrogenrezeptoren-positiver Tumoren beim nicht metastasierenden im Vergleich zum metastasierenden Mammakarzinom (McGUIRE und Mitarb.). Östrogenrezeptorenarme Tumoren kommen am häufigsten bei prämenopausalen Frauen vor (KIANG und KENNEDY), wobei zu berücksichtigen ist, daß die durch endogene Östrogene besetzten Rezeptoren mit Hilfe der üblichen Methoden nicht nachgewiesen werden können.

Die Dauer des rezidivfreien postoperativen Intervalls gilt ebenfalls als Maß für das Risiko bzw. für die Einschätzung

der Prognose der Erkrankung. Die meisten Rezidive treten in den ersten drei Jahren nach der Mastektomie auf. Später sinkt die Rezidivgefahr zwar deutlich ab, ohne daß jedoch selbst bei Patientinnen, die länger als 10 Jahre nach der Mastektomie frei von Metastasen blieben, unbedingt eine definitive Heilung vorliegt. Es kann lediglich eine geringe Rezidivneigung und eine langsame Progredienz der eventuell auftretenden Spätrezidive angenommen werden. Die zwar auch weiterhin erforderlichen Kontrolluntersuchungen können in relativ großen Intervallen erfolgen.

Ein kurzes postoperatives rezidivfreies Intervall gilt als hohes Risiko und hat eine entsprechend schlechte Prognose. Bei einem Teil der Patienten liegt bereits bei der Diagnostikstellung ein metastasierendes Mammakarzinom vor; andere entwickeln dieses Stadium erst in der postoperativen Phase. Etwa die Hälfte der Metastasen tritt am Skelett (Becken und Wirbelsäule) auf; 20 % der Metastasen liegen lokoregional, d.h. im Bereich des Primärtumors der gleichseitigen Axilla oder Pleura. Viszerale Metastasen kommen vor allem in Lunge und Leber vor. In der kontralateralen Brust treten bei etwa 4 % der Patientinnen Karzinome auf, wobei es sich sowohl um Metastasen (seltener) als um lokal entstehende Tumoren handeln kann. Die lokoregionalen Rezidive entstehen relativ selten aus Tumorzellen, die nach der Mastektomie und einer eventuell vorgenommenen Nachbestrahlung im Bereich des Primärtumors zurückgeblieben sind. Bei über 90 % der Fälle treten sie im Rahmen des disseminierten Mammakarzinoms auf (BRUCE und Mitarb., DAO und Mitarb., MARSHALL und Mitarb.). Sie sollten daher biologisch als Metastasen aufgefaßt und dementsprechend behandelt werden (STJERNSWÄRD).

Zwar lassen sich zwischen dem Alter der Krebspatientinnen und der postoperativen Rezidivrate statistisch keine Relationen erkennen (VALAGUSSA, BONADONNA und VERONESI), trotzdem ist das Krankheitsrisiko bei jungen Frauen größer, da sie aufgrund der hohen, von der Krankheit unabhängigen Lebenserwartung mit größerer Wahrscheinlichkeit die Spätmetastasen erleben als alte Patientinnen.

III. ZUR THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS AN DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ IN DEN JAHREN 1963 bis 1975

A. Aufgabenstellung und Themenbegrenzung

Die Analyse vergleichbarer Ergebnisse der beim Mammakarzinom zur Diskussion stehenden operativen Möglichkeiten zeigt, daß die radikale Mastektomie nach ROTTER-HALSTED, kombiniert mit gezielter Nachbestrahlung, bislang die größten Erfolgchancen bietet, vorausgesetzt, daß die jenem umfangreichen Eingriff gesetzten Grenzen respektiert werden.

Auf dem langen Weg, den die Chirurgie des Mammakarzinoms seit der Einführung der radikalen Mastektomie durch HALSTED im Jahre 1890 zurückgelegt hat, haben sich in den letzten Jahrzehnten die Ansichten über die zweckmäßigste chirurgische Behandlung des Brustkrebses erheblich gewandelt und zu einer neuen Standortbestimmung geführt.

Der Standardeingriff, die radikale Mastektomie nach ROTTER-HALSTED, wurde nach acht Jahrzehnten vor etwa 15 Jahren, von den angelsächsischen Ländern ausgehend, zunehmend in Frage gestellt. Die chirurgische Behandlung geht zwar nach wie vor davon aus, daß die Heilungschance um so größer ist, je radikaler operiert wird. Trotzdem wird zunehmend eine Tendenz erkennbar, die angewendeten Operationsmethoden (Tab. 13) individueller, möglichst stadiengerecht auszuwählen und kleineren, kosmetisch und funktionell weniger beeinträchtigenden Eingriffen den Vorzug zu geben. Die Behandlungsergebnisse sind durchaus mit jenen der radikalen Mastektomie vergleichbar. Im Einzelfall ist ohnehin entscheidend, ob die Patientin zu Behandlungsbeginn schon einen regionalen Lymphknotenbefall oder gar bereits disseminierte okkulte Krebsnester andersorts aufwies.

Insbesondere beim Frühkarzinom wird die Erfordernis der bislang geübten radikalen Operationsverfahren bezweifelt, zumal sie eine beachtliche Morbidität in Form von Lymphstauungen des Arms, Schultersteife und kosmetische Entstellung aufweisen. Darüber hinaus steht zunehmend der verständliche Wunsch

der Patientinnen entgegen, aus kosmetischen Gründen die befallene Brust zu erhalten (FRIEDBERG).

Das heute am häufigsten angewendete operative Verfahren ist die eingeschränkte bzw. modifizierte radikale Mastektomie nach PATEY (mit gezielter Nachbestrahlung), bei dem die gesamte Pektoralismuskulatur erhalten bleibt und lediglich eine subradikale, gewebsschonende Exstirpation der Axilla-lymphknoten bis in Höhe der Achselvenen erfolgt, und zwar nicht nur in kurativer Absicht, sondern in erster Linie zur Ermittlung des Lymphknotenstatus, der für die weitere Therapieplanung von entscheidender Bedeutung ist.

Noch weiter eingeschränkten Eingriffen, wie z.B. der subkutanen Mastektomie, begegnet man mit großer Zurückhaltung, da die Möglichkeit besteht, daß der Tumor unvollständig entfernt wird, durch die multizentrische Karzinomentstehung in der Mamma im verbliebenen Drüsengewebe prä-maligne und/oder maligne Karzinomherde verbleiben und es auch nicht absolut sicher ist, daß diese Restherde im verbliebenen Drüsengewebe durch eine nachfolgende intensive Bestrahlung saniert werden können (FRIEDBERG). Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine definitive Aussage über den Wert jener erheblich eingeschränkten operativen Eingriffe gegenüber den Radikaloperationen noch nicht möglich ist, muß ihre Indikationsstellung äußerst streng erfolgen, um die operative Heilchance nicht zu gefährden.

Die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten durch Strahlentherapie, additive und ablative Hormonbehandlung sowie durch Anwendung von Zytostatika schafft offensichtlich nicht nur eine verbesserte therapeutische Ausgangsposition für die operative Behandlung des Mammakarzinoms ganz allgemein, sondern erleichtert auch die Indikationsstellung für kleinere, weniger entstellende operative Eingriffe.

Nachfolgend soll ein zusammenfassender Rückblick auf die Behandlung des Brustkrebses an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz in den Jahren 1963 bis 1975 gegeben werden. Dabei soll in der Hauptsache der chirurgische Aspekt der heute

so vielfältigen und bereits kurz dargelegten Behandlungsmaßnahmen betrachtet werden.

Zweck der folgenden Ausführungen ist es, die Behandlungsergebnisse aus der Sicht der Chirurgie aus einer Zeit zu sichten, in der sich die heute schon weit verbreitete interdisziplinär-koordinierte Therapie von Chirurgen, Gynäkologen, Radiologen, Internisten und Pathologen, gegebenenfalls auch des Hausarztes, noch in frühester Entwicklung befand. Lediglich die Radiologie mit ihrer (postoperativen) Bestrahlungsbehandlung war bereits zu jener Zeit ein fester, ja obligater Behandlungspartner des Chirurgen.

Die Auswertung jenes Patientenguts erscheint schon deshalb gerechtfertigt, da sich, wie schon erwähnt, die operative Behandlung des Mammakarzinoms gegenwärtig in einer Phase des Wandels und des Umbruchs befindet. Nach SCHWAIGER sind die Auffassungen so kontrovers wie sonst nirgends in der Tumorchirurgie.

Bei der Sichtung der Untersuchungsergebnisse gilt es zu bedenken, daß das ausgewertete Krankengut aus einer Zeit stammt, in der viele moderne Untersuchungstechniken zur Brustkrebserkennung sich noch in der Erprobung befanden bzw. gerade Eingang in die klinische Diagnostik fanden. Im gleichen Zeitraum vollzog sich auch die Umstellung der Stadieneinteilung beim Brustkrebs von der lange Zeit benutzten Einteilung nach STEINTHAL auf die differenzierte TNM-Klassifikation.

Die Auswertung der Krankenblätter wurde zum Teil dadurch erschwert, daß bei der Anamnese-Erhebung anläßlich der stationären Aufnahme zur operativen Behandlung des Mammakarzinoms eine größere Zahl von Faktoren, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Brustkrebs korrelieren sollen, keine oder nur ungenügend Berücksichtigung fanden. Dies gilt bei einigen Patientinnen auch für Angaben über die Erstsymptome, die zur Diagnose Brustkrebs führten, und für den Zeitpunkt ihres Auftretens vor Behandlungsbeginn.

Ferner existierten zu jener Zeit noch keine optimalen Dokumentationsbögen für eine standardisierte und programmierte

Diagnostik im Rahmen der Mammakarzinom-Nachsorge. Schließlich wurde die Auswertung des Krankengutes dadurch erschwert, daß ein Teil der operierten Patientinnen (14,5 %) von der terminierten ambulanten Überwachung und Nachsorge in der Tumorsprechstunde der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz keinen Gebrauch machte und dementsprechend über ihr weiteres Schicksal wenig in Erfahrung gebracht werden konnte.

B. Krankengut und Methodik

Gesichtet und ausgewertet wurden die Krankenakten von insgesamt 319 Patientinnen und 11 Patienten, die in den Jahren zwischen 1963 und 1975 wegen eines Mammakarzinoms in der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz zur Aufnahme kamen.

Zusätzlich wurde versucht, den postoperativen Verlauf durch Einsicht in die chirurgischen Krankenblätter sowie in die Kartei der Tumorsprechstunde der Chirurgischen Universitätsklinik, ferner in einigen Fällen durch Rücksprachen mit dem Hausarzt, den Patienten selbst oder deren Angehörigen zu klären.

Die Auswertung der Krankenakten erfolgte nach verschiedenen Gesichtspunkten.

Neben der Geschlechts- und Altersverteilung des Patientengutes in dem festgelegten Zeitraum interessierten die Angaben zur Familien- und Eigenanamnese, die für die Bewertung des individuellen Risikos, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bedeutungsvoll sein sollen:

Familiäre Vorbelastung an Mammakarzinom und anderen Organkrebsen, Gewalteinwirkungen auf die Brust, Menstruationsstatus, Zahl und Zeitpunkt von Geburten, Aborte, vorausgegangene benigne und maligne Erkrankungen der Brustdrüse, einschließlich pathologische Sekretion der Brustdrüse, sowie Krebsentwicklung in der zweiten Brust.

Auf die Registrierung einer Anzahl weiterer epidemiologischer

Risikofaktoren mit geringem bzw. fraglichem krebsdisponierenden Einfluß (z.B. bestimmte EB- und Lebensgewohnheiten, Stoffwechselerkrankungen, exogene Hormonzufuhr, einschließlich Ovulationshemmer, Schilddrüsenfunktionsstörungen, soziologische und psychische Faktoren) mußte verzichtet werden, da diesbezügliche Angaben in den Krankenakten fast immer fehlten. Selbst die Hinweise auf den Zeitpunkt der Menarche und der Menopause, über die Zahl der Kinder sowie über das Alter bei der Geburt des ersten Kindes waren oft unzulänglich.

Besondere Aufmerksamkeit wurde den Tumorzeichen bzw. Erstsymptomen gewidmet, welche die Frauen veranlaßten, den Arzt aufzusuchen, ebenso jenen Symptomen, welche die Ärzte veranlaßten, die (Verdachts-)Diagnose Mammakarzinom zu stellen. In diesem Zusammenhang waren auch die Zeitspannen bedeutungsvoll, welche die Frauen vom Bemerken der ersten Symptome bis zum Arztgang verstreichen ließen (Verschleppungszeit) und von der Diagnosestellung durch den Arzt bis zum Therapiebeginn ungenutzt vergingen (Ärztliche Latenz).

Weiterhin interessierten Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors in den vier Quadranten der Brust und im Bereich der Mamille sowie die Untersuchungsmethoden, welche zur weiteren Präzisierung des durch die klinische Untersuchung gewonnenen Bildes herangezogen wurden.

Die pathologische Klassifikation des Mammakarzinoms erfolgte durch die Auswertung der pathohistologischen Befunde der Operationspräparate. Die Aufgliederung des Patientengutes geschah in vier Schwerestadien unter Zugrundelegung der Klassifikation nach dem TNM-System.

Wir verschafften uns ferner einen Überblick über die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Verfahren zur operativen Behandlung des Brustkrebses und des postoperativen Einsatzes weiterer Therapiemaßnahmen (gezielte Nachbestrahlung, additive und ablativ Hormontherapie, Einsatz von Zytostatika).

Schließlich wurden Häufigkeit der nach der Mastektomie aufgetretenen lokalen bzw. lokoregionalen Rezidive, von Zweitumoren in der kontralateralen Brustdrüse sowie von Fern-

metastasierungen (Organ- und Skelettmetastasen) registriert und die Überlebenszeiten in den einzelnen Stadien der TNM-Klassifikation ermittelt.

C. Ergebnisse

1. Geschlechts- und Altersverteilung

Von der Gesamtzahl der erfaßten Kranken mit Mammakarzinom waren

319 Frauen (96,67 %)
und 11 Männer (3,33 %).

Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug demnach 29 : 1 (Tab. 15).

Die Altersverteilung der 330 Karzinomkranken ist der Tab. 16 sowie der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen. Von den 319 Patientinnen waren 91 (28,5 %) unter 50 Jahre. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit lag mit 110 Frauen (34,5 %) zwischen 50 bis 59 Jahren.

Das Alter der 11 Männer mit Brustkrebs lag zwischen 53 und 75 Jahren, der Altersdurchschnitt betrug 64 Jahre. Demgegenüber ließ sich für die 319 Frauen ein Durchschnittsalter von 56,2 Jahren zum Zeitpunkt der Operation errechnen.

Lebensalter in Jahren	Zahl der Frauen	in %	Zahl der Männer	Ins- gesamt	in %
20 - 29	8	2,5	-	8	2,4
30 - 39	27	8,5	-	27	8,2
40 - 49	56	17,5	-	56	17,0
50 - 59	110	34,5	1	111	33,7
60 - 69	66	20,7	9	75	22,7
70 - 79	45	14,1	1	46	13,9
80 - 89	7	2,2	-	7	2,1
	319	100,0	11	330	100,0
Alters- durchschnitt	56,2 Jahre		64 Jahre		

Da das Gros der Kranken Frauen waren (96,67 %), soll nachfolgend verallgemeinernd von Patientinnen gesprochen werden.

2. Familienanamnese

Im Rahmen der Familienanamnese interessiert speziell die Frage nach dem Vorliegen einer familiären Krebsvorbelastung, nachdem bei Erkrankung der Mutter oder der Schwester an Mammakarzinom die Krebserkrankungsrate 2- bis 3mal höher ist als für nicht belastete Familien. Darüber hinaus ist bei Frauen, die bereits an einem anderweitigen Organkrebs erkrankt waren (zum Beispiel an einem Uteruskarzinom), das Krebsrisiko auf das Zweifache erhöht.

Was die Familienanamnese anbelangt, so wurde sie bei den 330 Kranken nur in den wenigsten Fällen, jedenfalls speziell bezogen auf das Mammakarzinom, in den Krankenakten dokumentiert. Dabei muß allerdings auch berücksichtigt werden, daß sie oft den Patientinnen selbst unbekannt ist.

Soweit die Familienanamnese in bezug auf familiäre Krebsbelastung dokumentiert war, ergaben sich die folgenden, natürlich nicht statistisch verwertbaren Zahlen:

Bei einer Patientin war die Großmutter, bei 7 Patientinnen war die Mutter und bei 9 Patientinnen eine Schwester, schließlich einmal die Cousine an Brustkrebs erkrankt.

An vermehrt auftretende Krebserkrankungen in der Familie ganz allgemein erinnerten sich 6 der diesbezüglich befragten Patientinnen.

Trotz der dürftigen anamnestischen Erhebungen ist die Bedeutung der familiären Krebsvorbelastung als wichtiger genetischer Faktor für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an Mammakarzinom unbestritten.

3. Eigenanamnese

Die Angaben der Patientinnen zur eigenen Anamnese sind für die Einschätzung des individuellen Krebserkrankungsrisikos, als Hinweis auf das Vorliegen einer gut- oder bösartigen Erkrankung der Brustdrüse und nicht zuletzt für statistische Fragestellungen nützlich.

In den Krankenakten der 319 Patientinnen mit Mammakarzinom fanden sich jedoch nur bei einem Teil verwertbare Angaben zu Menstruationsstatus, Kinderlosigkeit bzw. Kinderzahl, über das Alter bei der ersten Geburt, über das Stillgeschäft, über Aborte und über die Einnahme von Hormonpräparaten.

Bei 134 von 319 Patientinnen (42 %) enthielten die Krankenunterlagen keine Daten über erfolgte Geburten (Tab. 17). Die 11 Männer mit Brustkrebs scheiden ohnehin aus der Wertung aus. Von den verbleibenden 185 Frauen waren 30 kinderlos (16,2 %), 55 hatten einen Partus (29,7 %) und 100 zwei oder mehr Geburten (54,1 %).

Auch das Stillverhalten der Patientinnen mit Mammakarzinom wurde in den Krankenakten recht selten dokumentiert (Tab. 18).

Lediglich bei 58 von 319 Frauen (18,2 %) fanden sich in der Anamnese Hinweise auf die Stilltätigkeit. 20 jener 58 Frauen (34,5 %) gaben an, gestillt zu haben; es fehlten jedoch mit wenigen Ausnahmen Vermerke über die Stilldauer oder über die Bevorzugung einer bestimmten Brust. Demgegenüber hatten auf Befragen 38 der Frauen nicht gestillt (65,5 %). Jedoch nur bei 11 (19 %) von ihnen erfolgte jene Angabe in Verbindung mit einem Partus; bei den restlichen 27 Patientinnen (46,5 %) war hingegen den Krankenunterlagen nicht eindeutig zu entnehmen, ob es sich um Mütter handelte, die aus irgend einem Grund ihr Kind nicht stillten, oder etwa um kinderlose Frauen, die die routinemäßig gestellte Frage nach einer ausgeübten Stilltätigkeit verneint hatten.

Da gutartige Vorerkrankungen der Brustdrüse sich lokal dispositionsfördernd hinsichtlich der Entstehung eines Mammakarzinoms auswirken, wurde in den Krankenakten nach vorausgegangenen benignen Dysplasien (chronischen Mastopathien) und Entzün-

dungen der Brustdrüse (Mastitis) gefahndet. Die Auswertung ergab, daß 21 Patientinnen (6,6 %) eine Mastitis und 12 Frauen (3,8 %) eine benigne Dysplasie (chronische Mastopathie) in der Vorgeschichte aufwiesen.

Bei 11 Frauen (3,4 %) fanden sich anamnestisch Angaben über stumpfe Traumen auf die Brust. Ob Gewalteinwirkungen bzw. stumpfe Traumen im Brustdrüsenbereich einen krebsdisponierenden Einfluß haben, ist bislang wissenschaftlich nicht erwiesen. Zumindest bei kurzer Zeit vor der Entdeckung eines Karzinoms erfolgten Traumen können selbige nicht die Ursache des Brustkrebses sein, da jene Tumoren meistens Jahre oder gar Jahrzehnte okkult wachsen, bevor sie klinische Erscheinungen verursachen (BARTH). Sicher spielt bei der Einschätzung stumpfer Brusttraumen als Risikofaktor das Kausalitätsbedürfnis eine wesentliche Rolle.

4. Erstsymptome des Mammakarzinoms

Nach KESSLER entdecken 97 % aller Patientinnen ihren Brustkrebs und suchen dann den Arzt auf. Nur etwa drei Prozent der Brustkrebse werden sozusagen noch im symptomfreien Zustand anlässlich einer ärztlichen Allgemeinuntersuchung entdeckt, ohne daß die Patientin dabei einen Hinweis auf die Brust gibt.

SCHLAG, BETZLER, GEIER und HERFARTH zogen aus der Analyse ihres Krankengutes die Schlußfolgerung, daß annähernd 80 % aller Brustkrebserkrankungen zur Zeit noch durch die Erkrankten selbst entdeckt und nur acht Prozent im Rahmen der speziellen Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert werden.

Tab. 19 gibt eine Übersicht über die Erstsymptome, welche zur Erkennung der Erkrankung bei den ausgewerteten 330 Patientinnen mit Mammakarzinom führten, und konfrontiert sie mit den von KESSLER bei 200 Patientinnen mit Brustkrebs erfaßten Erstsymptomen.

Während KESSLER für seine 200 Patientinnen jeweils nur ein Erstsymptom ermittelte, waren in den von uns ausgewerteten Anamnesen bei einer Anzahl Kranker mehrere Erstsymptome

(und zwar 409 von 330 Patientinnen) angegeben. Durch prozentuale Umrechnung der Symptomenhäufigkeit ist jedoch ein Häufigkeitsvergleich der einzelnen Erstsymptome zwischen beiden Kollektiven gegeben.

In beiden Patientengruppen liegen in bezug auf Symptomenhäufigkeit der schmerzlose Knoten in der Brust mit 43,7 % bzw. 55,5 % an erster Stelle, gefolgt vom (druck-)schmerzhaften Knoten mit 10,6 % bzw. 14,5 % (Tab. 20). An dritter Stelle liegen Konturveränderungen der Haut und Einziehungen der Brustwarze mit 8,6 % bzw. 4 % sowie Verhärtungen der Brust mit 7,6 % bzw. 4 %. Demgegenüber sind die von KESSLER in 8 % konstatierten Hämatome (blaue Flecke) im eigenen ausgewerteten Patientengut unter den Erstsymptomen nicht aufgeführt.

5. Anlässe für die Entdeckung des Mammakarzinoms

Häufigster Anlaß, durch den die Krebserkrankung zuerst bemerkt wurde, war in der überwiegenden Zahl, nämlich bei 209 von 319 Frauen und 11 Männern (63,3 %), ein von den Patientinnen selbst getasteter Tumor bzw. Knoten in der Brust (Tab. 21).

64 Frauen (19 %) führte ein sichtbarer Befund zum Arzt (Tab. 22). Typische Phänomene waren Veränderungen der Mamille und der Haut (Orangenhaut), Schwellung und Indurationen der Brust, Ulzerationen, nässende und ekzematöse Veränderungen, schließlich blutige und nichtblutige Absonderungen der Mamille.

Die gleichen sichtbaren Befunde sowie bei 5 Patientinnen die Feststellung eines Knotens in der Brust führten bei 26 Patientinnen (7,9 %) zur Entdeckung des Mammakarzinoms im Rahmen der ärztlichen Untersuchung.

Verhältnismäßig selten veranlaßten Schmerzen oder ein Druck- bzw. Spannungsgefühl in der Brust die beunruhigten Patientinnen, den Arzt aufzusuchen (19 Patientinnen bzw. 5,6 %). Die von den Frauen geschilderten Spontanschmerzen in der Brust erwiesen sich zumeist als Früh- oder Belgeitsymptome eines von den Kranken noch nicht wahrnehmbaren bzw. infolge

Verzichtet auf eine regelmäßige Selbstpalpation der Brust nicht entdeckten Mammakarzinoms.

Schließlich führte bei 12 Patientinnen (3,6 %) ein starker Gewichtsverlust und ein schlechter Allgemeinzustand (bis zur Tumorkachexie) zur ärztlichen Untersuchung mit Feststellung des Brustkrebses.

6. Anamnesedauer und Verschleppungszeit

Recht genau und komplett waren in den Krankenakten der 330 Krebspatientinnen die Angaben über die Dauer der Brustkrebs-Anamnese, d.h. über das Intervall vom ersten beobachteten Symptom an der Mamma, wegen dem sie den Arzt aufsuchten, bis zur Diagnosestellung bzw. bis zum Therapiebeginn.

Die Latenzzeit, welche bei den einzelnen Patientinnen bis zur diagnostischen Abklärung eines suspekten Befundes an der Brust verstrich, war sehr unterschiedlich.

Die Tab. 23 und 24 geben eine Übersicht über die unterschiedliche Dauer der Anamnese bzw. Latenzzeit bei 330 ausgewerteten Patientinnen mit Mammakarzinom und konfrontieren sie mit den entsprechenden, von HERNANDEZ-RICHTER und Mitarb. bei 394 Brustkrebs-Patientinnen registrierten Daten.

Als Ursachen für die in beiden Patientinnen-Kollektiven individuell sehr unterschiedliche Anamnesedauer kommen u.a. Unterschätzung der Bedeutung vorhandener Beschwerden sowie tast- und sichtbarer Befunde in der Brust, Gleichgültigkeit und ängstliches Zögern in Betracht. Gewiß ließen sich auch durch regelmäßigere und subtilere Selbstpalpation der Brüste Mammakarzinome bereits in früheren Stadien entdecken und damit der patientenbedingte Aufschub der Brustkrebsdiagnose verkürzen.

Von 186 befragten Patientinnen mit Brustkrebs nahmen lediglich 12 (6,5 %) eine regelmäßige Selbstpalpation der Mammæ vor.

Im Krankengut von KESSLER (1974) führten sogar nur 4 % jener Frauen in festgelegten Abständen eine Selbstuntersuchung der Brust durch.

Die ärztlicherseits verursachte Verzögerung der Krebserkennung sowie die Verschleppungszeit zwischen Tumornachweis und Therapie-

beginn (sog. fatale Phase) betrug hingegen, den Aufzeichnungen in den Krankenakten zufolge, in der Regel nur einige Tage bis wenige Wochen.

Lediglich 10 Patientinnen (3 %) mit später nachgewiesenem Brustkrebs wurden zunächst fälschlich auf eine Hauterkrankung behandelt. Jene ärztlicherseits verursachte Verschleppung der Krebsdiagnose resultierte demzufolge aus einer Fehlbeurteilung sichtbarer Befunde an der Brusthaut.

7. Lokalisation des Primärtumors

Bezüglich der Seitenlokalisierung des Primärtumors war bei den 330 Kranken mit Brustkrebs in 174 Fällen (52,7 %) die linke Mamma und in 151 Fällen (45,8 %) die rechte Mamma betroffen.

Bei 5 Patientinnen (1,5 %) trat nacheinander beidseitig ein Brustkrebs auf. Das Zweitkarzinom entwickelte sich jeweils auf der Gegenseite innerhalb von 4 bis 7 Jahren. Der Zweittumor, wegen dem jene Patientinnen in die Klinik zur Mastektomie aufgenommen wurden, manifestierte sich dreimal in der rechten Brust und zweimal in der linken Brust.

Das Verhältnis der Mammakarzinom-Manifestation in der linken zur rechten Brust betrug 174 : 151 bzw. 1,15. Bei Einbeziehung der fünf beidseitig lokalisierten Mammakarzinome errechnet sich ein Links/Rechts-Verhältnis von 179 : 156 bzw. ebenfalls von 1,15, bei Berücksichtigung der Tumorlokalisationsfrequenz zur Zeit der Klinikaufnahme eine Relation von 176 : 154 bzw. von 1,14.

Das Links/Rechts-Verhältnis der Lokalisation des Primärtumors unterliegt zwar gewissen Schwankungen, die nach CLEMMESSEN wahrscheinlich auf einem Mangel an Informationen von einer größeren Anzahl von Patienten beruhen.

Repräsentative Daten aus Dänemark aus den Jahren 1943 - 1972 ergaben für die Auswertung von 42 459 Patientinnen mit Mammakarzinom ein Links/Rechts-Verhältnis von 1,09 für den weiblichen Brustkrebs, für 343 männliche Brustkrebspatienten fast das gleiche Verhältnis von 1,12. CHRICHTOW kam 1972 unter Zugrundelegung von insgesamt 1472 männlichen Patienten mit Mammakarzinom zu einem Verhältnis von 1,08

Aus den dänischen Gesamterhebungen läßt sich demzufolge fast auf identische Links/Rechts-Verhältnisse zugunsten einer dominierenden Linksseitenlokalisation bei Frauen und Männern schließen. Die geringe Überzahl an Fällen mit Krebs in der linken Brust, wie sie auch von uns konstatiert wurde, entspricht den Mitteilungen im Schrifttum.

Betrachtet man die Lokalisationshäufigkeit des Mammakarzinoms in den einzelnen Quadranten der Brust, so erwies sich mit Abstand als Hauptlokalisation des Primärtumors bei 140 von 330 Kranken (42,4 %) der obere äußere Quadrant, gefolgt vom unteren äußeren Quadranten (35 Patientinnen bzw. 10,6 %) und fast gleicher Häufigkeit vom oberen inneren Quadranten (34 Patientinnen bzw. 10,3 %). Am seltensten war der untere innere Quadrant befallen (11 Patientinnen bzw. 3,3 %). Bei 53 Patientinnen (16,1 %) saß der Primärtumor im zentralen Mammaabschnitt (Mamille).

Bei 38 Patientinnen (11,5 %) entwickelte sich der Brustkrebs derart diffus bzw. exzessiv groß, daß sich die genaue Position des Primärtumors in der Brust nicht mehr abgrenzen ließ. Bei 14 Patientinnen (4,3 %) bestand ein lokoregionales Rezidiv mit mehr oder weniger rascher Ausbreitungstendenz. Schließlich fanden sich bei 5 Patientinnen (1,5 %) in den Krankenakten nur ungenaue Angaben zur Tumorlokalisation.

Die Tab. 26 und 27 vermitteln einen Überblick über die Lokalisationsfrequenz des Brustkrebses in den verschiedenen Brustabschnitten. Berücksichtigt man, daß bei den eigenen Erhebungen 11,5 % der Karzinome wegen ihrer großen Ausdehnung und unscharfen Abgrenzung nicht mehr zuverlässig bezüglich ihres Ursprungs einzuordnen waren, und eliminiert man die 14 lokoregionalen Rezidive (4,3 %) sowie die fünf Patientinnen mit ungenauen Angaben über den Sitz des Primärtumors (1,5 %), so zeigen die verbleibenden 273 Kranken mit einwandfreier Tumorlokalisation eine prozentuale Verteilungsfrequenz, welche jener anderer Autoren, u.a. von DOLFF und LENZ, DONEGAN und REIFFERSCHIED, sehr nahe kommt (Tab. 28).

8. Apparative Untersuchungsverfahren

Anamnese, Inspektion und Palpation der Brüste sowie Palpation der regionalen Lymphknoten stellen das Fundament der Mammadiagnostik dar.

Um jedoch das durch die klinische Diagnostik gewonnene Bild weiter zu präzisieren und damit die kurativen Chancen zu verbessern, werden zunehmend indirekte und direkte apparative Untersuchungsverfahren zusätzlich herangezogen.

Wie schon erwähnt, befanden sich in der Zeit, aus der das Patientengut stammt (1963 bis 1975), viele apparative Untersuchungsverfahren, deren diagnostischer Aussagewert heute unbestritten ist, noch in der Phase der Entwicklung und Erprobung. Lediglich die Mammographie, die unter den indirekten Methoden das beste Verfahren darstellt, da es zu den klinischen Befunden weitere wichtige Informationen liefert, wurde bereits damals in größerem Umfang eingesetzt.

Bei 32 der 330 Patientinnen (9,7 %) fanden sich in den Krankenakten keine Angaben über den Einsatz apparativer Untersuchungsverfahren.

Die Mammographie wurde bei 223 Patientinnen (67,6 %) als Zusatzuntersuchung zwecks Erhöhung der diagnostischen Sicherheit herangezogen (Tab. 29).

Eine Probeexzision aus der suspekten Brust erfolgte bei 49 Patientinnen (14,8 %), in Verbindung mit der Mammographie bei weiteren 23 Kranken (7 %), so daß die Gesamtzahl der mammographierten Frauen 246 (74,6 %) und der Patientinnen mit Probeexzision 72 (21,8 %) betrug.

Im Gegensatz zu der breiten Anwendung der Mammographie wurde die Thermographie nur sechsmal (in 1,8 %) nach vorausgegangener klinischer und mammographischer Untersuchung eingesetzt.

Eine zytologische Untersuchung des Mammasekrets wurde lediglich bei einer Patientin mit Brustkrebs (0,3 %) vorgenommen.

9. Histologie

Der histologischen Untersuchung der Operationspräparate kommt praktisch die höchste Wertigkeit hinsichtlich der Dignitätsbestimmung und Klassifizierung von Mammatumoren zu. Bei der Auswertung der Ergebnisse der pathohistologischen Diagnostik bei 330 Patientinnen aus den Jahren 1963 bis 1975 gilt es jedoch zu berücksichtigen, daß zu jener Zeit noch keine einheitliche, international anerkannte histologische Klassifizierung von Neubildungen der Brustdrüse existierte. Erst in den letzten Jahren haben sich auf diesem Gebiet Wandlungen vollzogen, die auf eine Differenzierung der histologischen Aussage und auf eine weitergehende Präzisierung zytomorphologischer Kriterien der malignen Tumoren in der Mamma und ihrer Vorstufen zielen (BÄSSLER).

Die zahlreichen Einteilungen der Mammakarzinome erfolgten unter Berücksichtigung verschiedenster Gesichtspunkte, u.a. ihres Entstehungsortes (duktal, lobulär, mamillär), ihrer histologischen Differenzierung, der Parenchym/Mesenchym-Relation und der Infiltration des Nachbargewebes.

Hinzu kommt, daß die histologischen Varianten des Mammakarzinoms verhältnismäßig selten in reiner Form auftreten. Oft werden Geschwülste angetroffen, die in unterschiedlichen Formen wachsen, weshalb es nach BARTH zweckmäßig ist, sich bei der histologischen Beurteilung eines solchen Tumors an die überwiegende Komponente zu halten (z.B. teils solides, teils szirrhös wachsendes Karzinom). Auch ergeben sich in einem Teil der Fälle dadurch Überschneidungen, daß invasive duktales Karzinome auch intraduktal oder intralobulär wachsen und auf diese Weise Mischformen entstehen, die nur nach der Quantität des dominierenden Anteils, aber nicht nach der Pathogenese auseinandergehalten werden können (BÄSSLER).

Nach KRAUS empfiehlt sich die histologische Einteilung der Mammakarzinome in folgende drei Hauptgruppen:

1. Nicht infiltrierend wachsende Mammakarzinome,
z.B. das intralobuläre und intraduktale Carcinoma in situ.

2. Infiltrierend wachsende Karzinome, und zwar

- undifferenzierte Karzinome: Szirrhöses, solides und medulläres Karzinom,
- Karzinome mit geringer struktureller Differenzierung: Adenokarzinom.

3. Karzinome mit besonderer histologischer Differenzierung, z.B. das lobuläre Karzinom, das muzinöse (gelatinöse) Karzinom, das apokrine (Schweißdrüsen-)Karzinom, das medulläre Karzinom, das Plattenepithel-Karzinom und der Morbus PAGET.

Tab. 3o vermittelt die histologische Klassifikation des Operationsmaterials der 33o ausgewerteten Patientinnen mit Mammakarzinom in Anlehnung an eine Einteilung von DOLD und SACK. Dabei werden absolute und prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Mammakarzinome angegeben und letztere mit den von den genannten Autoren ermittelten Prozentangaben konfrontiert.

Die erste Gruppe umfaßt die nicht infiltrierenden Milchgangskarzinome, die durch ihr intraduktales Wachstum ohne Zerstörung und Überschreitung der Basalmembran definiert sind. Jener verhältnismäßig großen Gruppe der von den Gängen ausgehenden "duktaalen Karzinome" steht eine kleine Gruppe von Mammatumoren gegenüber, deren Terrain die Drüsenläppchen sind. Das quantitative Verhältnis ist etwa 90 bis 95 % duktaale auf ca. 5 bis 10 lobuläre Karzinome (BÄSSLER). Die größere Gruppe von noninvasiven Duktus- bzw. Milchgangskarzinomen kann man in papilläre, kribriforme und solide (entdifferenzierte) Formen unterteilen. Solide Typen mit zentraler Nekrose sind als Komedo-Karzinome bekannt.

Die noninvasiven Mammakarzinome stellen in ihrer reinen Form 6 bis 12 % der Brustkrebse dar (BÜRNER und Mitarb.). Der Anteil der nicht infiltrierenden duktaalen Karzinome bzw. der streng intrakanikulären Adenokarzinome als Epithelproliferationen vom papillären, kribriformen oder soliden Aufbau betrug im eigenen ausgewerteten Krankengut 7,9 %.

Die zweite Gruppe umfaßt die invasiven bzw. infiltrierend wachsenden Mammakarzinome; sie können nach ihrem Entstehungs-ort ebenfalls duktafen oder lobulären Ursprungs sein. Im Vordergrund stehen jedoch die invasiven duktafen Karzinome, die etwa 80 % aller Mammakarzinome ausmachen und nach ihrer Differenzierung u.a. als szirrhöse, solide (Komedo-), tubuläre, adenomatöse und papilläre Typen bezeichnet wurden.

Die invasiven duktafen Karzinome bzw. infiltrierenden Adenome lagen auch im eigenen Patientengut mit 81,9 % weit an der Spitze aller Mammakarzinome. Allein bei 232 jener 262 Patientinnen (70,3 %) handelte es sich um polymorphe Karzinomtypen mit szirrhöser, solider, tubulärer und trabekulärer Struktur, bei den restlichen Patientinnen um differenzierte (3,7 %) und undifferenzierte bzw. atypische Karzinome (7,3 %).

Mit zahlenmäßig weitem Abstand folgt die dritte Gruppe der Karzinome mit spezieller histologischer Differenzierung, und zwar das lobuläre bzw. alveoläre Karzinom (4,2 %), das medulläre Karzinom (3,9 %), das mukoide (kolloide) Karzinom (1,2 %), der Morbus PAGET der Mamille (1,2 %) und das Plattenepithelkarzinom (0,3 %).

10. Stadienverteilung der Mammakarzinome

Als Hauptkriterien für die klinische Stadieneinteilung der Mammakarzinome fanden Lokalisation, Größe und Infiltration des Primärtumors, Vorhandensein oder Nichtvorhandensein regionaler Lymphknotenmetastasen und der Nachweis einer Fernmetastasierung Berücksichtigung.

Die Einordnung der Mammakarzinome wurde - zum Teil nebeneinander - nach der Einteilung nach STEINTAL (Tab. 10 sowie nach dem TNM-System (Tab. 11) mit zusätzlicher Stadiengruppierung (Tab. 12) vorgenommen, welche gut anwendbare Aussagen über den Primärtumor (T), den Zustand nach regionalen Lymphknoten (N) und über eine Fernmetastasierung (M) gestattet.

Die Klassifikation erfolgte unter Auswertung der in den Krankenakten niedergelegten klinischen Befunde, der Ergebnisse vorgenommener Biopsien, von Probeexzisionen sowie auf Grund

histologischer Untersuchungsbefunde der Operationspräparate, einschließlich Achsellymphknoten, ferner unter Berücksichtigung des Nachweises von Fernmetastasen.

Zur Größenbestimmung des Primärtumors wurden Palpation, Mammographie und vereinzelt auch die Ausmessung am Operationspräparat herangezogen. Außerdem wurde auf einen Mitbefall des Nachbargewebes des Tumors (Infiltration der Haut, der Pektoralismuskulatur und der Brustwand) geachtet.

Zur Definition des Lymphknotenbefalls wurden Angaben über die Zahl der operativ entfernten, der pathohistologisch untersuchten und davon befallenen Lymphknoten berücksichtigt. Auch wurde darauf geachtet, ob das Tumorgewebe sich nur innerhalb der Lymphknotenkapsel befand oder selbige bereits durchwachsen hatte.

Schließlich wurden Hinweise auf eine Fernmetastasierung, Über deren Lokalisation sowie über die zur Aufdeckung herangezogenen Verfahren registriert.

Wie der Tab. 31 zu entnehmen ist, befanden sich von den 330 Patientinnen mit Mammakarzinom unter Zugrundelegung der Einteilungen nach STEINTHAL und nach dem TNM-System 127 Kranke (38,5 %) im Stadium I, 53 (16,1 %) im Stadium II, 83 (25,1 %) im Stadium III und 67 (20,3 %) im Stadium IV.

11. Chirurgische Therapie

Einer Veröffentlichung von E. KESSLER zufolge wurde noch im Jahre 1974 in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. F. KOMMERLE) bei Patientinnen mit Mammakarzinom die Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED in der unmodifizierten Form ausgeführt und im Einvernehmen mit dem Institut für Röntgen- und Strahlenheilkunde an der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. L. DIETHELM) alle radikaloperierten Patientinnen, auch im Stadium STEINTHAL I, nachbestrahlt.

Allerdings weist KESSLER in derselben Publikation darauf hin, daß in Kenntnis der anderweitig gemachten Erfahrungen mit der einfachen Mastektomie plus Nachbestrahlung neuerdings auch in Mainz die Indikation für jenen Eingriff häufiger (z.B. bei hohem Alter oder bei Vorliegen eines Zweitumors) gestellt wird.

Von den 330 Patientinnen mit Mammakarzinom, die in den Jahren 1963 bis 1975 in der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz zur stationären Aufnahme gelangten, wurde bei 278 (84,3 %) eine Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED vorgenommen und bei 245 (74,3 %) eine Nachbestrahlung angeschlossen (Tab. 32). Lediglich bei 33 Patientinnen (10 %) wurde aus im nächsten Abschnitt (12. Radiotherapie) dargelegten Gründen von einer postoperativen Strahlenbehandlung Abstand genommen.

Bei weiteren 37 Patientinnen (11,2 %) wurde eine einfache Mastektomie durchgeführt und bei 26 hiervon (7,9 %) die bei jenem Eingriff obligatorische Nachbestrahlung angeschlossen. Bei den übrigen 11 Kranken (3,3 %) wurde aus den unten angeführten Gründen auf die postoperative Radiotherapie verzichtet.

Lediglich bei 15 Patientinnen mit Mammakarzinom (4,5 %) wurde kein operativer Eingriff vorgenommen. Es handelte sich um 10 Kranke (3,0 %) mit inoperablem bzw. metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine palliative Radiotherapie durchgeführt wurde, sowie um fünf Patientinnen (1,5 %) mit operativ und bestrahlungsmäßig nicht mehr beherrschbaren lokoregionalen

Rezidiven, ossärer und viszeraler Metastasierung, bei denen sich eine dem Alter und dem Allgemeinzustand Rechnung tragende Hormon- und/oder Chemotherapie als letzte Behandlungsmöglichkeit anbot.

12. Strahlentherapie

Bei insgesamt 299 der 330 Patientinnen mit Mammakarzinom bestanden Bestrahlungsindikationen (90,6 %).

Wie bereits erwähnt, wurde bei 271 von 315 operierten Patientinnen (82,1 %) unmittelbar an den chirurgischen Eingriff (radikale bzw. einfache Mastektomie) eine Strahlenbehandlung in 18 Sitzungen unter Tiefentherapiebedingungen in einer Gesamteinfallsdosis von 2160 Gamma R pro Feld vorgenommen (Tab. 33).

Jene postoperative Bestrahlung erfolgte mit dem Ziel, mutmaßliche Tumorzellen zu eliminieren, die nach der Mastektomie im Bereich des Primärtumors oder der Axilla zurückgeblieben sind, und die Zahl lokoregionaler Rezidive nach Möglichkeit zu verringern.

Lediglich bei 44 der operierten Patientinnen (14,0 %) unterblieb die Nachbestrahlung. In den Krankenakten wurden hierfür verschiedene Gründe angegeben (Tab. 33):

Bei 10 Patientinnen handelte es sich um prognostisch günstige Krebsformen, nämlich um noninvasive Karzinome bzw. um Karzinome im Stadium I ($T_{1-2} N_0 M_0$), bei denen auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden konnte. Bei 13 Kranken wurde wegen des hohen Alters, wegen des schlechten Allgemeinzustandes (Kachexie) sowie wegen der Gefahr lokaler und allgemeiner Nebenwirkungen und Komplikationen von der Strahlentherapie Abstand genommen. 8 Patientinnen lehnten die postoperative Radiotherapie ab. Bei 7 Patientinnen erfolgte im Hinblick auf das fortgeschrittene Tumorstadium III bzw. IV anstelle der Nachbestrahlung eine palliative Hormon- und/oder Chemotherapie. Bei 6 Patientinnen ließ sich der Grund für das Unterbleiben der postoperativen Strahlentherapie nicht ermitteln.

Bei 10 Patientinnen mit inoperablem und metastasiertem Mammakarzinom (3,0 %) wurde eine (primär) palliative Radiotherapie

durchgeführt, um den mit der Haut und mit der Unterlage stark verwachsenen Tumor zu verkleinern und im Anschluß eine Chemotherapie einzuleiten. Bei zwei jener Patientinnen wurden durch die palliative Strahlenbehandlung in Verbindung mit einer Hypophysektomie unerträgliche Schmerzen als Folge von Skelettmetastasen gelindert.

Schließlich wurde bei 18 Patientinnen (5,5 %) mit schlechtem Allgemeinzustand und/oder mit großem Operationsrisiko als Alternative zur chirurgischen Ovariectomie die Radiomolyse bzw. Röntgenkastration im Rahmen der ablativen Hormontherapie angewendet.

Lediglich bei 31 Patientinnen mit Mammakarzinom (9,4 %) erfolgte keine Strahlenbehandlung.

13. Hormontherapie

Die Wirksamkeit der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms beruht im Prinzip auf der Hormonabhängigkeit und der Hormonempfindlichkeit der endokrin gesteuerten Brustdrüse.

Die endokrine Therapie des Mammakarzinoms ist nur dann indiziert, wenn progredient wachsende Metastasen nachgewiesen sind, wobei im allgemeinen nur wirklich hormonabhängige Karzinome und deren Metastasen durch Eingriffe am endokrinen System beeinflußt werden.

Wie bereits dargelegt (II.G.), kann die Hormontherapie des metastasierenden Mammakarzinoms auf zwei Wegen erfolgen:

1. durch ablative Maßnahmen, wie zum Beispiel die Kastration (Ovariectomie) oder die Hypophysektomie, d.h. durch Eingriffe, die auf die Ausschaltung von Hormonen hinzielen, die das Wachstum des Karzinoms beeinflussen könnten,
2. durch die sog. additive Therapie, welche durch Verabreichung hoher Steroidhormondosen eine Veränderung des endokrinen Milieus des Organismus auf molekularbiologischer Ebene herbeizuführen vermag.

Die Zeit, die ein Mammakarzinom einer hormonal-endokrinen Kontrolle unterliegt, ist allerdings begrenzt. Hinzu kommt,

daß das Ansprechen auf die Hormontherapie vor allem an die Präsenz von Hormonrezeptoren, insbesondere von Oestrogen- und Gestagenrezeptoren, in den Tumorzellen gebunden ist. Etwa 2/3 der Frauen besitzen hormonunabhängige Tumoren, deren Wachstum sich durch endokrine Maßnahmen nicht bzw. kaum beeinflussen läßt. Demgegenüber liegt die Wahrscheinlichkeit einer Remissionsinduktion bei östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen über 50 %.

Über Jahrzehnte hinweg wurde die Hormontherapie des metastasierten Mammakarzinoms weitgehend empirisch gehandhabt. Bei der Auswahl der endokrinen Therapieverfahren fanden neben unsicheren klinischen Kriterien allenfalls prä- und postmenopausaler Status sowie eine im Vaginalabstrich nachweisbare "Östrogenaktivität" Berücksichtigung (SCHULZ und WEYMAR).

Dementsprechend erfolgte der Einsatz der Hormontherapie in Unkenntnis der Hormonabhängigkeit des Tumors oftmals ungezielt. Die hieraus resultierende niedrige Erfolgsrate endokriner Behandlungsverfahren führte zwangsläufig zu einem verminderten Einsatz jener Methoden, was sich auch in der verhältnismäßig begrenzten Anwendung der ablativen und additiven Hormontherapie im eigenen untersuchten Patientengut von 1963 bis 1975 niederschlägt.

Dabei gilt es zu berücksichtigen, daß zur Zeit der stationären Behandlung des ausgewerteten Patientinnengutes noch keine Voraussetzungen für eine selektive Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms bestanden. Erst in den zurückliegenden Jahren wurde durch die Einführung sog. Prediction-Tests die Möglichkeit geschaffen, hormonabhängige Karzinome von autonomen (hormonunabhängigen) Geschwülsten schon vor Beginn der Therapie zu selektionieren. Von den inzwischen eingeführten Tests besitzt zur Zeit die Bestimmung von Steroidhormonrezeptoren im Tumorgewebe die größte klinische Relevanz.

Ablative Hormontherapie

Zu den ablativen Maßnahmen, die bei Frauen vor der Menopause bis 5 Jahre danach (bei noch vorhandener Östrogenaktivität) vorgenommen werden, gehören die Ovarialausschaltung, die Adrenalektomie und die Hypophysenausschaltung.

Die chirurgische Ovariectomie beiderseits (operative Kastration) wurde bei insgesamt 16 der 319 Kranken weiblichen Geschlechts (5,0 %) durchgeführt. Sie wurde wegen des schnelleren und sichereren Wirkungseintritts bevorzugt, da es hierbei innerhalb weniger Tage zur Eliminierung endogener Östrogene kommt.

Bei 18 Patientinnen (5,6 %) mit schlechtem Allgemeinzustand (Kachexie), großem Operationsrisiko und ablehnender Einstellung gegenüber der chirurgischen Ovariectomie wurde das radio-logische Vorgehen, die Radiomenolyse bzw. die Röntgenkastration, bevorzugt. Bei der Röntgensterilisation mit 660 Gamma R auf jedes Ovar kann man allerdings erst nach mehreren Wochen mit einem optimalen Wirkungseintritt rechnen; dafür besitzt sie den Vorteil der geringeren psychisch-physischen Belastung. Die chirurgische Ovariectomie wiederum hat durch den rascheren Wirkungseintritt den Vorteil, Erfolg oder Mißerfolg des Eingriffs schneller beurteilen und ggf. zu einem früheren Zeitpunkt die Entscheidung über den Einsatz einer Chemotherapie mit Zytostatika fällen zu können.

Nach der Ovariectomie erlebt etwa ein Drittel der Patientinnen (mit hormonabhängigem Tumor) eine nachweisbare Remission in Form eines Stillstands des Tumorwachstums bzw. eines Rückgangs der Metastasen.

Ein chirurgischer Eingriff an den Nebennieren im Sinne einer Adrenalektomie beiderseits wurde bei keiner unserer Karzinompatienten vorgenommen. Sie wird im deutschsprachigen Raum wegen der mit über 10 % recht hohen Mortalität kaum noch angewendet.

Dagegen wurde bei 2 Patientinnen (0,6 %) mit disseminierten Knochenmetastasen die Hypophysektomie zwecks Linderung der unerträglichen Schmerzen durchgeführt.

Additive Hormontherapie

Eine additive Hormontherapie wurde bei insgesamt 42 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Dabei wurden, entsprechend der jeweiligen hormonellen Situation der Patientinnen, verschiedene Hormone (Östrogene, Androgene und Anabolika) verabreicht (Tab. 34).

Wie bei der ablativen Therapie ist auch das Ansprechen auf die additive Hormonbehandlung vor allem an das Vorhandensein von Hormonrezeptoren in den Tumorzellen gebunden. Da jedoch die Auswahl der Karzinompatientinnen für die additive Therapie in der Zeit von 1963 bis 1975 allein auf Grund klinischer Erfahrungen bzw. rein empirisch erfolgte, waren die Behandlungsergebnisse mit jener Therapieform, gemessen an der Rate objektiver Remissionen, recht unterschiedlich, offensichtlich nicht zuletzt in Abhängigkeit davon, ob ein östrogenrezeptor-positiver oder -negativer Tumor vorlag.

Bei 7 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die sich bereits seit mehreren Jahren jenseits der Menopause befanden, wurden zur endokrinen Erstbehandlung Östrogene (Progynon M^R) angewendet.

Bei insgesamt 31 Karzinompatientinnen mit Metastasen, die sich überwiegend in der Prämenopause bis zu fünf Jahren danach befanden, erfolgte die additive Hormontherapie mit Androgenen. Bei 19 Patientinnen gelangte Testosteron (Testoviron^R) zur Anwendung. Wegen der zum Teil recht erheblichen Nebenwirkungen der hochdosierten Testosterontherapie (starke Virilisierung, psychische Veränderungen u.a.) wurden 12 weitere Patientinnen mit dem nebenwirkungsärmeren Drostanolon (Masterid^R) behandelt.

Schließlich erhielten 4 Patientinnen Anabolika, und zwar einmal Deca-Durabolin^R und je einmal Primobolan^R bzw. Dianabol^R. Bei jenen Patientinnen wurden leichtere Virilisierungserscheinungen und eine Neigung zu Wasserretention konstatiert.

In dem Behandlungszeitraum, aus dem die ausgewerteten Patientinnen mit Mammakarzinom stammten, gelangten sog. Antiöstrogene vom Typ des Tamoxifen (Nolvadex^R) noch nicht zum Einsatz.

Sie entfalten bei geringeren Nebenwirkungen ähnliche therapeutische Effekte wie die Androgene und Östrogene und drängen jene Hormone zunehmend in die Rolle einer Alternativtherapie.

Auch werden in der letzten Zeit über einige neuere Gestagene, u.a. über das Progesteron-Derivat Clinovir^R, positive Ergebnisse im Rahmen der additiven Hormontherapie mitgeteilt, zumal sie verhältnismäßig geringe Nebenwirkungen verursachen und ähnlich wie die Antiöstrogene unabhängig vom Menopausenalter eingesetzt werden können. Ebenso wie der Östrogen-Rezeptoren-Blocker Tamoxifen gelangten auch jene neueren Gestagene bei dem ausgewerteten Krankengut der Jahre 1963 bis 1975 nicht zur Anwendung.

14. Chemotherapie

Die Chemotherapie hat sich in den beiden letzten Jahrzehnten zu einem wichtigen, effektiven Verfahren zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierenden Mammakarzinoms entwickelt. Obwohl sie im Vergleich zur Hormontherapie mit wesentlich gefährlicheren Nebenwirkungen behaftet und schwieriger durchführbar ist, wurde ihr seit den Sechziger Jahren ein immer breiteres Indikationsspektrum eingeräumt.

In dem ausgewerteten Krankengut von 319 Patientinnen in den Jahren 1963 bis 1975 wurden 57 Personen (17,9 %) mit einzelnen Zytostatika in Form einer Monotherapie, teils kontinuierlich, teils im Sinne einer "Stoßtherapie", behandelt.

Tab. 36 gibt einen Überblick über die bei den 57 Patientinnen eingesetzten Chemotherapeutika. In Klammern ist die Häufigkeit des zusätzlichen Einsatzes jener Substanzen im Rahmen einer kombinierten bzw. Polychemotherapie vermerkt.

Einige jener Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Trenimon^R und Proresid^R, werden heute wegen ihrer großen Toxizität bzw. wegen ungenügender Wirksamkeit nicht mehr verwendet. Andere Präparate gelangten lediglich unter ihrer Prüfbezeichnung zum Einsatz.

Die Anwendung der Chemotherapeutika erfolgte mit dem Ziel, Teilremissionen bzw. einen Tumorstillstand zu induzieren, die Qualität der Überlebenszeitspanne zu verbessern und nach Möglichkeit auch die Überlebenszeit zu verlängern.

Allerdings erfolgte die Verabreichung jener Substanzen zu- meist als "Therapie der letzten Wahl" bei inkurablen Fäl- len, die trotz operativer Behandlung, Nachbestrahlung und hormoneller Maßnahmen eine progrediente Metastasierung auf- wiesen.

Obgleich eine größere Zahl der zytostatischen Substanzen nach CARTER über eine gute Einzelwirksamkeit beim Mamma- karzinom verfügt (Tab. 36), wurde die Monotherapie zunehmend durch eine zytostatische Polychemotherapie abgelöst, die sich nicht nur als stärker wirkend und besser verträglich erwies, sondern auch höhere Remissionsquoten sowie längere Remis- sions- und Überlebenszeiten zeitigte.

Von der Möglichkeit einer größeren therapeutischen Effektivität durch gleichzeitige Anwendung mehrerer Zytostatika im Sin- ne der kombinierten Chemotherapie wurde nur bei fünf Patien- tinnen Gebrauch gemacht (Tab. 37).

Je zwei Patientinnen erhielten Kombinationen von zwei bzw. drei Zytostatika (davon 2 Kranke mit dem Androsteron Maste- rid^R). Lediglich eine Patientin mit fortgeschrittenem meta- stasiertem Mammakarzinom wurde mit einer Viererkombination therapiert, wie sie (ergänzt durch Prednison) 1969 von COOPER inauguriert wurde und späterhin als Standardtherapie verbrei- tet Eingang in den Behandlungsplan zahlreicher Kliniken fand. In den letzten Jahren wurde die Überlegenheit der Polychemo- therapie des metastasierten Mammakarzinoms gegenüber der Mo- notherapie durch zahlreiche randomisierte Studien bewiesen. In der gleichen Zeit wurde eine Fülle von Polychemotherapie- Programmen entwickelt, von denen jedoch keines ausschließlich empfohlen bzw. angewendet wird (Abschnitt II, H.).

Die maximalen Ansprechraten auf die verschiedenen chemothera- peutischen Programme, die zwei bis fünf Einzelsubstanzen umfas- sen, betragen 60 bis 70 %, die durchschnittliche Remissionsdauer

um 8 bis 10 Monate, schließlich die Verlängerung der mittleren Überlebenszeit etwa ein Jahr (HARTENSTEIN und EHRHART, SEEBER, SENN u.a.).

In Anbetracht der günstigen Remissionsraten wird speziell bei ungünstigem Metastasierungstyp und bei rascher Progredienz des Tumorleidens zunehmend eine kombinierte Hormon- und Zytostatikatherapie durchgeführt, wie es auch bei zwei der ausgewerteten Patientinnen (mit Masterid^R + Proresid^R bzw. mit Masterid^R + Endoxan^R + Methotrexat^R) geschah. Neuerdings finden zusätzlich zu den Zytostatika-Kombinationen prämenopausal die Ovariectomie oder die antiöstrogene Substanz Tamoxifen (Nolvadex^R) perimenopausal Gestagene (Clinovir^R) oder das Antiöstrogen Tamoxifen, schließlich postmenopausal Östrogene (Progynon M^R), Gestagene (Clinovir^R) oder wiederum das Antiöstrogen Tamoxifen Anwendung. Tamoxifen (Nolvadex^R) findet nicht nur wegen seiner geringeren Nebenwirkungen zunehmende Verbreitung, sondern weil es in der Prä- und Menopause im gleichen Maße wirksam ist.

15. Rezidive

Die Prognose des behandelten Mammakarzinoms, einschließlich die Häufigkeit auftretender Rezidive, werden einmal vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Behandlungsbeginns, zum anderen durch die Art der gewählten Behandlungsmethoden, nicht zuletzt durch den histologischen Typ des Mammakarzinoms, durch die Tumorgroße und die Zahl befallener Lymphknoten bestimmt.

Retrospektive Studien in den USA und in mehreren europäischen Ländern zeigen mit aller Deutlichkeit, daß etwa 60 bis 70 % aller initial radikal operierten Patientinnen innerhalb von 10 Jahren wieder an ihrem gleichen Tumor erkranken und fast ausnahmslos an disseminierten Metastasen sterben (SENN). Dabei sind die Aussichten vor allem für die vielen Patientinnen ungünstig, bei denen bereits bei der Primäroperation regionale, meist axilläre Lymphknotenmetastasen entdeckt wurden (FISHER).

Tab. 38 gibt einen Überblick über Häufigkeit und Lokalisation

der nach Primärbehandlung (radikale bzw. einfache Mastektomie, zumeist mit Nachbestrahlung) aufgetretenen Rezidive bei 270 Patientinnen mit Mammakarzinom, und zwar innerhalb von 5 Jahren nach Behandlungsbeginn.

Von den ursprünglich erfaßten 330 Karzinompatientinnen blieben 60 (18,2 %) unberücksichtigt, da sie sich vorzeitig einer Weiterbeobachtung bzw. -kontrolle entzogen oder bei ihnen in bezug auf ein Rezidiv keine verwertbaren Angaben vorlagen.

Von den ausgewerteten 270 Patientinnen mit Mammakarzinom erlitten 160 (59,3 %) binnen 5 Jahren nach Beginn der Primärbehandlung ein Rezidiv. Bei 36 Patientinnen (13,3 %) traten die Metastasen lokoregional (im Bereich des Primärtumors, der gleichseitigen Axilla oder Pleura), bei 33 (12,2 %) am Skelett (Becken und Wirbelsäule) und bei 32 (11,9 %) viszeral (Lunge, Leber und (Neben-)Niere) auf. Schließlich fanden sich bei 59 Karzinompatientinnen (21,9 %) multiple Metastasen (lokoregional, ossär, viszeral). Nur bei 110 Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom (40,7 %) bestand ein rezidivfreies Intervall von 5 Jahren.

Wie bereits erwähnt, gelangten fünf Patientinnen mit einem Karzinom in der kontralateralen Brust (1,5 %) im erfaßten Zeitraum zur stationären Aufnahme, wobei im Einzelfall nicht sicher zu ersehen war, ob es sich um Rezidive bzw. Metastasen oder aber um lokal entstandene Tumoren handelte. 2 Patientinnen im Stadium I lebten noch 5 Jahre nach der Mastektomie, wogegen 3 Patientinnen der Stadien II, III und IV innerhalb dieses Zeitraumes verstarben.

16. Oberlebenszeit

Zwecks Beurteilung der Behandlungsergebnisse bei den 330 ausgewerteten Patientinnen mit Mammakarzinom legten wir die Oberlebensrate nach 5 Jahren zugrunde.

Ogbleich heute im allgemeinen bei der Auswertung der Therapieergebnisse beim Mammakarzinom neben der 5jährigen die 10jährige Oberlebenszeit gefordert wird, da die 5-Jahres-Oberlebens-

rate keine ausreichende Erfolgsbeurteilung zuläßt, ließen sich aus naheliegenden Gründen im Rahmen der Auswertung der 330 Patientinnen mit Brustkrebs aus den Jahren 1963 bis 1975 keine Daten zur Einschätzung der Letalität an Brustkrebs nach 10 Jahren gewinnen.

Von den 330 erfaßten Kranken mit Mammakarzinom konnten lediglich 254 Patientinnen (77 %) bei der Beurteilung der 5-Jahres-Oberlebensrate berücksichtigt werden. 28 Patientinnen (8,5 %) hatten sich bereits nach durchschnittlich 3 Jahren der ambulanten Kontrolle und Betreuung entzogen; darüber hinaus war das Schicksal von 48 Krebskranken (14,5 %) ungewiß, nachdem sie die Tumorsprechstunde an der Chirurgischen Universitätsklinik nach ihrer Entlassung aus der stationären Behandlung nicht aufsuchten und bei einem Teil der Patientinnen eingeholte Erkundigungen nach ihrem Befinden ergebnislos verliefen.

Einzelheiten über die 5-Jahres-Oberlebensrate von 254 ausgewerteten Patientinnen mit Mammakarzinom sind der Tab. 39 zu entnehmen. Kurz zusammengefaßt betrug die 5-Jahres-Oberlebensrate bzw. die Letalität der 254 Patientinnen im bekannten Zeitraum:

		<u>5-Jahres- Oberlebensrate</u>	<u>Letalität</u>
im Stadium I	(92 Pat.)	84,8 %	15,2 %
im Stadium II	(36 Pat.)	58,3 %	41,7 %
im Stadium III	(67 Pat.)	31,3 %	68,7 %
im Stadium IV	(59 Pat.)	5,1 %	94,9 %
im Stadium I - IV: 254 Pat.		48,4 %	51,6 %

Die 5-Jahres-Oberlebensrate sämtlicher 254 Patientinnen der Stadien I bis IV aus den Jahren 1963 bis 1975 lag nur bei 48,4 % und damit unterhalb der von anderen Autoren für alle Stadien angegebenen Prozentzahlen. Dies läßt sich ohne weiteres mit der unverhältnismäßig großen Zahl von Spätstadien (III und IV) erklären.

Dagegen passen die eigenen Erhebungen über die 5-Jahres-Oberlebensrate in den einzelnen Stadien I bis IV durchaus in den

Gesamtrahmen der in Tab. 41 aufgeführten veröffentlichten Statistiken verschiedener Autoren, einschließlich in die diesbezüglichen Angaben von DOLD und SACK (Tab. 39).

Abschließend sei noch erwähnt, daß von den 160 der 270 Patientinnen mit Brustkrebs (59,3 %), die bereits bei Therapiebeginn oder binnen 5 Jahren nach Einleitung der Primärtherapie Metastasen aufwiesen bzw. ein Rezidiv erlitten, 131 (81,9 %) innerhalb der Zeitspanne von 5 Jahren verstarben, 16 (10 %) nicht weiterverfolgt werden konnten, da sie zu den 28 Patientinnen gehörten, die sich nach etwa 3 Jahren post operationem der Überwachung und Nachsorge entzogen, schließlich 13 Patientinnen (8,1 %) mit Metastasen, ebenso wie 110 Karzinomkranke ohne nachweisbare Metastasierung, die 5-Jahres-Überlebenszeit überschritten.

17. Mammakarzinom beim Mann

Unter den 330 an Brustkrebs Erkrankten befanden sich 11 Männer (3,3 %) im Alter von 53 bis 75 Jahren (Altersdurchschnitt 64 Jahre). Bei ihrer Entdeckung waren die Mammakarzinome folgenden Stadien der TNM-Klassifikation zuzuordnen:

Stadium I	4 Patienten
Stadium II	3 Patienten
Stadium III	2 Patienten
Stadium IV	2 Patienten

Bei sämtlichen 11 Patienten wurde eine Mastektomie vorgenommen, bei sechs eine Nachbestrahlung angeschlossen. Bei zwei Männern wurde eine Orchiektomie im Sinne einer ablativen Hormontherapie durchgeführt. Vier Patienten erhielten Hormone, und zwar je zwei von ihnen Androgene (Testoviron^R) bzw. Östrogene (Progy-non M^R). Zwei Patienten wurden im Anschluß an die Hormontherapie Zytostatika (Endoxan^R) als Monotherapie appliziert.

Die aufgeführten Behandlungsmaßnahmen bei den 11 Patienten mit einem Mammakarzinom sind in Tab. 42 zusammengefaßt. Die operativen Eingriffe (Mastektomie) und die Strahlenbehandlungen wurden in den Tab. 32 und 33 berücksichtigt. Dagegen wurden die Maßnahmen der ablativen Hormontherapie (Orchiektomie) und der

additiven Hormontherapie mit Androgenen und Östrogenen sowie die Verabreichung von Zytostatika an Männer mit metastasierendem Mammakarzinom in die Tab. 34 bis 37 nicht aufgenommen, da jene Tabellen einen Überblick über die Häufigkeit des Einsatzes der endokrinen und zytostatischen Chemotherapie bei Frauen mit Brustkrebs vermitteln sollen, welche 96,7 % des untersuchten Patientengutes in den Jahren 1963 bis 1975 ausmachten.

5 Patienten mit Brustkrebs verstarben innerhalb eines Zeitraums von wenigen Monaten bis zu 5 Jahren. Nur 3 Patienten erreichten die 5-Jahres-Überlebenszeit. Über das Schicksal der restlichen 3 Männer mit Mammakarzinom ließ sich nichts genaues ermitteln.

Bei der Auswertung der Behandlungsergebnisse bei den 11 Männern mit Brustkrebs gilt es zu berücksichtigen, daß es sich fast durchweg um Personen im fortgeschrittenen Lebensalter handelte, die sich in einem mehr oder weniger reduzierten Allgemeinzustand befanden und bei denen eine Multimorbidität bestand. In den Krankenakten fanden sich Angaben über Erkrankungen von seiten des Herz-Kreislaufsystems sowie der Atem- und Harnwege, welche dazu zwangen, die geplanten Therapiemaßnahmen besonders sorgfältig in bezug auf ihre Zumutbarkeit zu überprüfen.

IV. DISKUSSION

Anhand der Krankenakten von 330 Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz aus den Jahren 1963 bis 1975 wurden retrospektiv Altersverteilung, Familien- und Eigenanamnese, Erstsymptomatik, Entdeckungssymptome, Tumorlokalisation, Untersuchungsmethoden, Histologie, Stadieneinteilung, Therapie, Rezidive und Überlebenszeit bei dieser Erkrankung vergleichend untersucht.

Von den 330 erfaßten Kranken mit Brustkrebs waren 319 Frauen (96,7 %) und 11 Männer (3,3 %). Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug somit 29 : 1.

Der Anteil der Männer war mit 3,3 % verhältnismäßig hoch. Im allgemeinen kommt das Mammakarzinom beim Mann etwa 100mal seltener vor als bei der Frau. Nach HAAGENSEN macht der Krebs der männlichen Brustdrüse 1 %, nach MEURET 1,1 %, nach HOEFFKEN und LANYI 1,2 % und nach REIFFERSCHIED 2 % aller Mammakarzinome aus. Obwohl die Erkrankung an Brustkrebs beim Mann nicht häufig vorkommt, steigt die Zahl doch unverkennbar an (Tab. 1 bis 3). Bei der Frau stellt demgegenüber das Mammakarzinom die häufigste Krebsart dar (Tab. 43). Die Zahl der Sterbefälle nahm in den zurückliegenden 27 Jahren in der Bundesrepublik ständig zu (Tab. 1).

Die Altersverteilung der Brustkrebserkrankungen war bei beiden Geschlechtern sehr verschieden. Nach zahlreichen Autoren steigt das Risiko bei Frauen, an einem Brustkrebs zu erkranken, mit zunehmendem Lebensalter an und erreicht zwischen 55. und 60. Lebensjahr einen Häufigkeitsgipfel.

Die Annahme, daß eine intakte Ovarialfunktion möglicherweise einen gering risikoerhöhenden Einfluß auf die Erkrankungshäufigkeit für das Mammakarzinom hat, erhält dadurch eine Stütze, daß die kontinuierlich mit zunehmendem Alter ansteigende Morbidität und Mortalität an Brustkrebs bis zur Menopause einen steilen Anstieg und nach der Menopausenirregularität einen weiteren Anstieg erfährt, dazwischen eine Reduktion eintritt, wodurch sich eine charakteristische zweizipflige Kurve ergibt (CLEMMESSEN, DE WAARD). Jener "Menopausenknick" kann als Hinweis interpretiert werden, daß zwischen den ätiologisch-pathogenetischen Mechanismen des prä- und postmenopausalen Mammakarzinoms Unterschiede bestehen.

Im eigenen Patientinnengut stieg die Erkrankungshäufigkeit an Brustkrebs ab 30. Lebensjahr mit zunehmendem Lebensalter rasch an und erreichte ihren Gipfel mit 34,5 % in der Gruppe der 50- bis 59jährigen Frauen. Nur knapp ein Drittel der Patientinnen war jünger als 50 Jahre. Obgleich das Mammakarzinom, nicht zuletzt infolge hormonaler Einflüsse, als eine Menopausenerkrankung gilt, lag der Anteil der Patientinnen im Alter zwischen 60 bis 69 Jahren mit 20,7 % und von 70 bis 79 Jahren mit 14,1 % beachtlich hoch. Zu einer ähnlichen Altersverteilung

von 385 Patientinnen kamen SMITH und Mitarb.

Möglicherweise ist die Zunahme der Mammakarzinome in der Postmenopause und im Alter über 60 Jahre durch die längere Lebenserwartung, auf die im ausgewerteten Patientengut enthaltene relativ große Zahl von Spätstadien und auf individuell sehr unterschiedliche Tumorstadiumszeiten zurückzuführen.

Bei den 11 Männern trat hingegen der Brustkrebs erst nach dem 50. Lebensjahr auf, und zwar im Alter zwischen 53 und 75 Jahren. Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Operation wurde für die Frauen mit 56,2 Jahren, für die Männer mit 64 Jahren berechnet.

Im Rahmen der Familienanamnese interessierte vor allem die Frage nach dem Vorliegen einer familiären Krebsvorbelastung, nachdem bei Erkrankung der Mutter oder Schwester an Brustkrebs die Krebserkrankungsrate 2- bis 3mal höher ist als für nicht belastete Familien und sich bei Frauen, die bereits an einem anderweitigen Organkrebs erkrankt waren, das Krebsrisiko auf das Zweifache erhöht.

Leider waren die diesbezüglichen Angaben aufgrund mangelnder Dokumentation in den Krankenakten zu gering, um hieraus statistische Schlüsse ziehen zu können.

Lediglich 17 Patientinnen (5,3 %) hatten spontan oder auf Befragung Brustkrebserkrankungen bei weiblichen Verwandten und weitere 6 Frauen (1,9 %) vermehrt auftretende Krebserkrankungen in der Familie angegeben.

KESSLER beziffert das Vorkommen von Brustkrebs in der weiteren Familie der Erkrankten mit 7 %. Als besonders gefährdet bezeichnet KESSLER Frauen über 30 Jahre, bei denen die Mutter oder Schwester an Brustkrebs erkrankt war. HAAGENSEN fand in 9 % aller Fälle auch einen Brustkrebs bei der Mutter, wogegen in der Vergleichsgruppe die Häufigkeit des mütterlichen Mammakarzinoms bei 4 % lag.

Eine Stellungnahme zum Einfluß endokrinologischer Faktoren auf die Brustkrebsentstehung erwies sich als schwierig, da sich in den Krankenakten der 319 Patientinnen mit Mammakarzinom

nur bei einem Teil der Fälle verwertbare Angaben zu Menstruationsstatus, Kinderzahl (bzw. Kinderlosigkeit), über das Alter bei der ersten Geburt, über Stillgeschäft, Aborte und über die Einnahme von Hormonpräparaten fanden.

Allein bei 185 von 319 Patientinnen mit Brustkrebs (58 %) fanden sich Angaben über Geburten: 30 Frauen waren kinderlos (16,2 %), 55 hatten einen Partus (29,7 %) und 100 zwei oder mehr Geburten (54,1 %). Aus der kleinen Zahl und wegen Fehlens eines Vergleichskollektivs ließen sich aus diesen Erhebungen keine Schlüsse über den Einfluß früherer Schwangerschaften auf die Mammakarzinom-Inzidenz ziehen.

Aus den gleichen Gründen, vor allem aber auch in Ermangelung detaillierter Angaben über den Menstruationsstatus, waren keine Aussagen über eine Reduzierung der Erkrankungshäufigkeit nach Ovariectomie bzw. über einen Anstieg der Inzidenz bei früher Menarche und spätem natürlichen Klimakterium möglich.

Auch über das frühere Stillverhalten der untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinom fanden sich lediglich bei 58 Frauen (18,2 %) Hinweise in der erhobenen Anamnese. Nur 20 von ihnen (34,5 %) hatten gestillt; es fehlten jedoch zumeist Vermerke über die Stilldauer und/oder über die Bevorzugung einer bestimmten Brust. Demgegenüber hatten 38 Frauen mit Brustkrebs früher nicht gestillt (65,5 %); bei 27 hiervon fehlten allerdings Hinweise auf Geburten.

MAASS berichtete 1971 aus der Universitäts-Frauenklinik Hamburg, daß immerhin 50 % der Frauen mit Mammakarzinom nie gestillt hatten. Jene gegenüber dem Durchschnitt deutlich erhöhte Rate erklärte sich jedoch zum großen Teil dadurch, daß ein Drittel der Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankten, kinderlos sind (MAASS).

Aussagekräftiger sind demgegenüber von KESSLER in der Zeit von 1960 bis 1963 an der Chirurgischen Universitätsklinik in Freiburg durchgeführte Untersuchungen, denen zufolge nur 29 % der Brustkrebspatientinnen alle Kinder gegenüber 71 % der Kontrollgruppe regelrecht gestillt hatten. Auch hatten die an Brustkrebs Erkrankten dreimal so häufig mindestens bei einem Kind

das Stillen plötzlich von einem Tag zum anderen abgebrochen.

Ganz allgemein wird heute dem Stillen allenfalls ein schwacher protektiver Effekt zugesprochen. Nach MAC MAHON hat die Laktation keinen nachweisbaren präventiven Effekt auf die Brustkrebsentwicklung. Derselbe Autor kommt aufgrund eigener Erhebungen zu der Feststellung, daß eine ausgetragene Schwangerschaft nur dann eine schwache Schutzwirkung haben soll, wenn sie v o r dem 30. Lebensjahr eintritt. Außerdem nimmt mit zunehmender Geburtenzahl das Erkrankungsrisiko an Brustkrebs ab (MAC MAHON). Das erhöhte Brustkrebsrisiko von Nullipara könnte hingegen mit vielfältigen endokrinen Störungen korreliert sein (MAASS).

Gutartige Vorerkrankungen der Brustdrüse, die sich lokal dispositionsfördernd auf die Entstehung von Brustkrebs auswirken können, wurden von insgesamt 33 Frauen (10,4 %) bei der Anamneseerhebung angegeben: Bei 21 Frauen (6,6 %) handelte es sich um eine Mastitis, bei 12 Patientinnen (3,8 %) um eine benigne Dysplasie bzw. chronische Mastopathie.

Unter den Erstsymptomen, welche bei den 330 Patientinnen zur Erkennung der Brustkrebs-Erkrankung führten (Tab. 19 und 20), lagen, entsprechend früheren Erhebungen von KESSLER, der schmerzlose Knoten in der Brust mit 43,7 % (bzw. 55,5 %) an erster Stelle, gefolgt vom (spontan- bzw. druck-) schmerzhaften Knoten mit 10,6 % (bzw. 14,5 %). An dritter Stelle lagen in bezug auf Häufigkeit ihres Vorkommens Konturveränderungen der Haut und Einziehungen der Brustwarze mit 8,6 % (bzw. 4 %) sowie Verhärtungen in der Brust mit 7,6 % (bzw. 4 %). Die in Klammern angegebenen Prozentwerte stellen die Vergleichsergebnisse von KESSLER bei 200 Patientinnen mit Brustkrebs dar. Häufigster Anlaß für die Entdeckung des Mammakarzinoms war bei 209 von 330 Kranken (63,3 %) die Tastung eines Knotens in der Brust durch die Patientinnen selbst (Tab. 21).

64 Frauen (19 %) führte ein sie beunruhigender sichtbarer Befund an der Mamma zum Arzt (Tab. 22). 19 Patientinnen (5,6 %) veranlaßten Schmerzen bzw. ein Druck- oder Beklemmungsgefühl in der Brust, 12 Patientinnen (3,6 %) ein zunehmender Gewichtsverlust oder ein schlechter Allgemeinzustand zur ärzt-

lichen Untersuchung mit Feststellung des Krebsleidens.

Bei 26 Frauen (7,9 %) wurden anläßlich einer ärztlichen Allgemeinuntersuchung 5mal ein Knoten in der Brust und 21mal sichtbare Veränderungen an der Mamma entdeckt, ohne daß jene beschwerdefreien Patientinnen dem Arzt hierfür einen Hinweis gegeben hatten.

Somit entdeckten 92,1 % der 330 Patientinnen (und Patienten) brustkrebsverdächtige Symptome und suchten deshalb den Arzt auf. Nur 7,9 % der Mammakarzinome wurden anläßlich einer ärztlichen Allgemeinuntersuchung vor dem Auftreten von Beschwerden von seiten der Mamma ohne Zutun der Kranken diagnostiziert.

Die Angaben über die Häufigkeit, in denen ein getasteter Knoten oder sonstige Veränderungen an der Brust die Frauen zum Arzt führten, sind recht unterschiedlich: UNGEHEUER und LODERS sprechen von zwei Drittel, SCHLAG und Mitarb. von 80 %, HAAGENSEN von 85,3 %, FRISCHBIER und LOHBECK von 90 %, KESSLER sowie ZENKER und SCHAUDIG von 97 % und STOLL sogar von 98 %.

Nach KESSLER dürfte sich der Anteil der primär vom Arzt entdeckten Brustkrebsse vor allem mit der Zunahme der Vorsorgeuntersuchungen in den nächsten Jahren stetig, wenn auch nicht spektakulär bessern. Eine schnelle Verbesserung der Frühdiagnose ist nur von seiten der Patientinnen zu erwarten, wenn gezielte und wiederholte Aufklärungskampagnen durch Einsatz geeigneter Kommunikationsmittel die Frauen zur regelmäßigen sorgfältigen Brustuntersuchung (wenigstens einmal im Monat) anhalten, wovon wir noch weit entfernt sind.

Im Krankengut von KESSLER nahmen nur 4 %, von den von uns diesbezüglich ausgewerteten 186 Brustkrebspatientinnen lediglich 12 (6,5 %) eine regelmäßige Selbstpalpation der Mamma vor.

Was die Anamnesendauer, d.h. das Intervall vom erst beobachteten Symptom bis zum Behandlungsbeginn betrifft, vertritt MAC DONALD den Standpunkt, man sollte sich von dem statistisch

zahlenmäßig nicht begründeten Anspruch freimachen, daß Frühdiagnose und Frühbehandlung unweigerlich und in jedem Falle bessere Therapieresultate ergeben bzw. ein kurzer Abstand von der Entdeckung bis zum Therapiebeginn einen begrenzten Primärtumor und eine günstige Prognose erwarten ließe.

Von REMÉ publizierte statistische Übersichten über präoperative Anamnesendauer und postoperative Lebenserwartung lassen erkennen, daß sich die Prognose keineswegs unweigerlich und fortschreitend mit der Länge der Anamnesendauer verschlechtert, daß vielmehr zwei radikal verschiedene Patientinnengruppen eine ähnliche Prognose haben: Eine Gruppe mit ganz kurzer Vorgeschichte (von Tagen bis zu höchstens zwei Monaten) und eine zweite Gruppe mit einer Anamnese von drei und mehr Jahren.

Die 1. Gruppe umfaßt Frauen mit Tumoren aller Malignitätsgrade, die 2. Gruppe wohl fast ausschließlich solche Tumoren mit geringer Malignität, bei denen der Aufschub der Behandlung keine signifikante Rolle spielt. Jene 2. Gruppe sog. long-delay-Patientinnen kommt wahrscheinlich dadurch zustande, daß in ihr Tumoren mit geringer Wachstumstendenz angehäuft sind, da die Träger sehr aggressiver Tumoren inzwischen ihrem Leiden erlagen.

Zwischen diesen beiden Extremgruppen liegt jedoch eine Zwischengruppe von Tumoren zweifelhaften Malignitätsgrades, die vielleicht noch nicht metastasierend gewachsen und vielleicht hormonsensibel sind und bei der jeder Behandlungsaufschub ungünstig sein kann (REMÉ).

Die Kenntnis vom Bestehen einer long-delay-Patientinnengruppe darf den Arzt hinsichtlich der Frühdiagnose und Frühtherapie des Brustkrebses nicht zur Resignation veranlassen; vielmehr ist weiterhin an deren Primat festzuhalten, auch wenn manche Kritiker glauben, beide Umstände, Frühdiagnose und Frühtherapie, seien allenfalls in Einzelfällen von Bedeutung (KESSLER).

Es ist deshalb beachtlich, daß immerhin 28,5 % der Patientinnen innerhalb von 4 Wochen nach Feststellung des Erstsymptoms, weitere 18,8 % binnen 1 bis 3 Monaten, somit 47,3 % der Frauen innerhalb eines Vierteljahres nach Entdeckung des Erstsymptoms den Arzt aufsuchten und bei ihnen die Behandlung eingeleitet

wurde (Tab. 23 und 24). Die Zahl der Brustkrebspatientinnen mit einer Anamnesedauer von 3 Monaten lag demgegenüber im Krankengut von HERNANDEZ-RICHTER mit 39,3 % vergleichsweise deutlich niedriger.

Bedauerlich ist, daß die Anamnese bei 23 % der ausgewerteten Patientinnen 3 bis 12 Monate, bei 13,3 % sogar 1 bis 2 Jahre zurückzuverfolgen war. Im Einzelfall mögen Unterschätzung der Beschwerden und der Veränderungen im Bereich der Brust, Gleichgültigkeit oder ängstliches Zögern als Ursachen für die lange Anamnese bzw. für die Verschleppung des Krebsleidens durch die Patientinnen in Betracht kommen. Auch hätte sicher eine regelmäßige Selbstuntersuchung der Brüste und die regelmäßige Inanspruchnahme der Brustkrebs-Vorsorgeuntersuchungen zumindest bei einem Teil der Patientinnen zu einer früheren Erkennung des Karzinoms geführt. Allerdings gilt es zu bedenken, daß die Dauer der Anamnese allein nichts über das Ausmaß des Karzinombefalls zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durch den Arzt aussagt.

Erfreulicherweise betrug im Gegensatz zu der sehr unterschiedlichen Anamnesedauer die ärztlicherseits verursachte Verzögerung der Krebserkennung sowie die Verschleppungszeit zwischen Tumornachweis und Therapiebeginn (sog. fatale Phase), den Aufzeichnungen in den Krankenakten zufolge, in der Regel nur einige Tage bis wenige Wochen.

Bezüglich der Seitenlokalisation des Primärtumors war bei den 330 Brustkrebskranken zur Zeit der Klinikaufnahme in 176 Fällen (53,3 %) die linke Mamma und in 154 Fällen (46,7 %) die rechte Mamma betroffen. Die Relation der Mammakarzinom-Manifestation in der linken zur rechten Brust betrug dementsprechend 176 : 154 bzw. 1,14. Bei fünf Patientinnen handelte es sich um ein Zweitkarzinom, das sich innerhalb von 4 bis 7 Jahren auf der Gegenseite entwickelt hatte. Das Ersatzkarzinom war dreimal in der linken und zweimal in der rechten Mamma lokalisiert.

Repräsentativen Daten aus Dänemark aus den Jahren 1943 - 1972 zufolge ergab die Auswertung von insgesamt 42 459 Patientinnen mit Mammakarzinom ein Links/Rechts-Verhältnis von 1,09 für den

weiblichen Brustkrebs, für 343 männliche Brustkrebspatienten von 1,12. Während PETRAKIS die geringe Oberzahl an Fällen mit Krebs in der linken Brust als einen Beweis für die Rolle der Genetik bei der Brustkrebsanfälligkeit ansieht, führt CLEMENSEN dies auf das häufig etwas größere Volumen des Drüsengewebes auf der linken Seite zurück.

Die Lokalisationshäufigkeit des Mammakarzinoms in den einzelnen Quadranten der Brust entsprach bezüglich der prozentualen Verteilungsfrequenz im großen und ganzen den diesbezüglichen Daten im Schrifttum.

Als Praedilektionsstellen des Primärtumors (Tab. 26 und 27) erwiesen sich der obere äußere Quadrant (42,4 %), der zentrale Mammaabschnitt (Mamille) mit 16,1 % sowie der diffuse bzw. exzessiv große Brustkrebs, dessen Ursprung keinem Quadranten mit Sicherheit zuzuordnen war (11,5 %). Es folgen mit abnehmender Häufigkeit der untere äußere Quadrant (10,6 %), der obere innere Quadrant (10,3 %), schließlich der untere innere Quadrant (4,0 %).

Bei 4,3 % der Patientinnen bestand ein lokoregionales Rezidiv mit mehr oder weniger rascher Ausbreitungstendenz, bei 1,5 % der Kranken fanden sich nur ungenaue Angaben über den Sitz des Primärtumors. Eliminiert man jene beiden Patientengruppen sowie die 11,5 % Brustkrebse mit wegen ihrer großen Ausdehnung unsicherer Quadrantenzuordnung, so ergibt sich für die verbleibenden 273 Kranken mit einwandfreier Tumorlokalisation eine prozentuale Verteilungsfrequenz, welche jener anderer Autoren, zum Beispiel von DOLFF und LENZ, DONEGAN und REIFFERSCHIED, sehr nahe kommt (Tab. 28).

Wie in Abschnitt III. C.8. dargelegt, wurde von den direkten und indirekten apparativen Untersuchungsverfahren mit Abstand am häufigsten die Mammographie, nämlich bei 246 Patientinnen (74,6 %), zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit herangezogen (Tab. 29). Es folgen die Probeexzision aus der krebsverdächtigen Brust bei 72 Patientinnen (21,8 %), bei 23 (7 %) hiervon in Verbindung mit der Mammographie, und die Thermographie, welche nach vorausgegangener Mammographie allerdings nur

sechsmal eingesetzt wurde (1,8 %). Eine zytologische Untersuchung des Mammasekrets wurde lediglich bei einer Patientin mit Brustkrebs (0,3 %) vorgenommen. Bei 32 Patientinnen (9,7 %) fanden sich keine Hinweise in den Krankenunterlagen über den Einsatz apparativer Untersuchungsverfahren.

Wertigkeit, Treffsicherheit und Indikationen der wichtigsten Untersuchungsmethoden wurden mit besonderer Berücksichtigung der Mammographie unter II. B. eingehend geschildert.

Die histologische Klassifikation des Operationsmaterials (Tab. 30) der 330 ausgewerteten Kranken mit Brustkrebs erfolgte in Anlehnung an eine Einteilung von DOLD und SACK. Die Ergebnisse jener Untersuchungen sind von wesentlicher, ja, von entscheidender Bedeutung für die Prognose, für das therapeutische Vorgehen im Einzelfall und für die Vergleichbarkeit therapeutischer Erfolge an Behandlungskollektiven.

Bei der histologischen Untersuchung der Primärtumoren dominierten - ebenso wie bei DOLD und SACK - die invasiven dukta-
len Karzinome, die 81,3 % aller Mammakarzinome ausmachten. Allein bei 232 Patientinnen (70,3 %) handelte es sich um polymorphe Karzinomtypen mit szirrhöser oder solider sowie tubulärer und trabekulärer Struktur, bei den übrigen Patientinnen um undifferenzierte bzw. atypische Karzinome (7,3 %) und um differenzierte Karzinome (3,7 %).

Nicht infiltrierende dukta-
le Karzinome bzw. streng intrakanikuläre Adenokarzinome als Epithelproliferationen vom papillären, kribriformen oder soliden Aufbau fanden sich im ausgewerteten Patientinnengut bei 7,9 %.

Mit Abstand folgen die Karzinome mit spezieller histologischer Differenzierung, vor allem das lobuläre bzw. alveoläre Karzinom (4,2 %) und das medulläre Karzinom (3,9 %).

Bei der klinischen Stadieneinteilung der Mammakarzinome nach dem TNM-System mit zusätzlicher Stadiengruppierung (zum Teil zusätzlich nach STEINTHAL) unter Auswertung der in den Krankenakten niedergelegten klinischen Befunde, der Ergebnisse von Probeexzisionen, der histologischen Untersuchungsbefunde der Operationspräparate, einschließlich Achsellymphknoten, ferner

unter der Berücksichtigung des Nachweises von Fernmetastasen war das Stadium I (38,5 %) am stärksten, das Stadium II (16,1 %) am schwächsten vertreten. Beachtlich war die unverhältnismäßig große Zahl von Patientinnen in den Spätstadien III (25,1 %) und IV (20,3 %).

Auf die operative Behandlung des Mammakarzinoms wurde im Kapitel II. E. eingegangen. Nach einer kurzen Darstellung der einzelnen Operationsmethoden wurde der sich in den letzten Jahrzehnten vollziehende Wandel der Ansichten über die zweckmäßigste operative Behandlung des Mammakarzinoms im Sinne einer stadiengerechten chirurgischen Therapie aufgezeigt.

Von den 330 Patientinnen mit Mammakarzinom, die in den Jahren 1963 bis 1975 in der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz stationäre Aufnahme fanden, wurde bei 278 (84,3 %) eine Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED, bei weiteren 37 Patientinnen (11,2 %) eine einfache Mastektomie durchgeführt (Tab. 32). Lediglich bei 15 Patientinnen mit Brustkrebs (4,5 %) wurde kein operativer Eingriff vorgenommen. Es handelte sich um Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien (III und IV), bei denen eine palliative Radiotherapie, eine ablativ bzw. additive Hormontherapie und/oder eine Chemotherapie als lebensverlängernde Behandlungsmaßnahmen gewählt wurden.

Die radikale Mastektomie nach ROTTER-HALSTED stellt bezüglich Überlebensraten und Rezidivhäufigkeit nach wie vor eines der zuverlässigsten Operationsverfahren dar. Lediglich bei histomorphologischer Sicherung eines Stadium I kommen konservativere Operationsverfahren, wie die modifizierte Mastektomie nach PATEY oder die einfache Mastektomie nach McWHIRTER (mit postoperativer Bestrahlung) in Betracht. Die Nachteile der einfachen Mastektomie nach McWHIRTER wurden bereits erwähnt:

- Einerseits können wegen fehlender histologischer Sicherung das Befallensein oder die Tumorfreiheit der axillären Lymphknoten nicht beurteilt werden; die Folgen sind Rezidive.
- Andererseits wird eine nicht unerhebliche Zahl von Patientinnen ohne Notwendigkeit nachbestrahlt, nachdem sie der zu fordernden Stadieneinteilung nicht Rechnung trägt.

Nicht nur in den Stadien I und II nach der TNM-Klassifikation, sondern auch in den Stadien III und IV wurde bei der Überwiegenden Zahl der ausgewerteten Patientinnen die radikale Mastektomie nach ROTTER-HALSTED mit Nachbestrahlung vorgenommen.

Im Stadium III ist nach Ansicht zahlreicher Autoren jene Operation mit obligater Hochvoltnachbestrahlung auch heute noch das empfehlenswerteste operative Verfahren, nachdem die suprarakidialen Operationsverfahren mit Ausräumung aller Lymphabflußgebiete nach WANGENSTEEN bei erhöhtem Operationsrisiko insbesondere in diesem Stadium die Langzeitergebnisse bzw. die Lebenserwartung nicht verbessern konnten. Es ist zu erwarten, daß in Zukunft sich durch die postoperative adjuvante Hormon- und/oder Chemotherapie eine Rezidivverzögerung (bzw. -verhinderung) erzielen läßt.

Im Stadium IV, d.h. in allen regionalen Tumorstadien mit Fernmetastasen, ist hingegen lediglich eine palliative örtliche Tumorentfernung und eine obligate örtliche Hochvoltbestrahlung angezeigt. Jeder Eingriff, der über eine einfache Ablatio mammae hinausgeht, ist zumeist kontraindiziert, da die Überlebensrate erfahrungsgemäß operativ nicht mehr beeinflußt werden kann (DURST, GEISBE und KOSLOWSKI). Dagegen sollte bei jedem metastasierenden Mammakarzinom zur Ergänzung der chirurgischen Maßnahmen eine Megavoltbestrahlung, eine hormonale ablative oder additive Behandlung sowie eine Polychemotherapie in Betracht gezogen werden.

Bei 271 von 315 operierten Patientinnen (86,0 %) wurde unmittelbar an den chirurgischen Eingriff (radikale bzw. einfache Mastektomie) eine postoperative Bestrahlung angeschlossen (Tab. 33). Lediglich bei 44 Patientinnen (14,0 %) wurde aus verschiedenen Gründen auf jene zusätzliche Strahlenbehandlung zur chirurgischen Therapie verzichtet, u.a. wegen des günstigen Ausgangsbefundes (Stadium I), wegen des hohen Alters oder des schlechten Allgemeinzustandes (Kachexie), wegen Ablehnung durch die Patientinnen oder wegen Einsatzes einer adjuvanten Chemotherapie.

Ober lange Zeit wurden Patientinnen, wie auch im ausgewerteten Krankengut, nach der Radikaloperation dem zweiten lokalen Thera-

pieverfahren, der Strahlenbehandlung, zugewiesen. Es zeichnete sich hierdurch eine deutliche Verminderung der Zahl der Lokalrezidive ab. Durch die Reduktion lokoregionaler Rezidive konnte auch zuweilen das krankheitsfreie Intervall verlängert werden, ein Effekt, der zweifellos psychologische Bedeutung besitzt. Andererseits wurde eine signifikante Zunahme der Letalität durch vermehrtes Auftreten von Fernmetastasen speziell bei prämenopausalen Frauen konstatiert, bei denen nach der Mastektomie die prophylaktische Radiotherapie durchgeführt wurde (STJERNSWÄRD). Dieses Phänomen ist möglicherweise eine Folge der verminderten Tumorresistenz infolge einer Strahlenschädigung der Lymphozyten.

In der letzten Zeit sind verstärkt Diskussionen in Gang gekommen, ob die postoperative Bestrahlung routinemäßig oder gezielt eingesetzt werden soll, nachdem sich durch die Nachbestrahlung nach Radikaloperation kein besseres Therapieergebnis erzielen läßt als durch die alleinige Radikaloperation. Wie bereits erwähnt, sind bei nachbestrahlten Patientinnen lediglich die lokalen und regionalen Rezidive deutlich verringert.

Wenn an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz in den Jahren 1963 bis 1975 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Röntgen- und Strahlenheilkunde auch nach erfolgter Radikaloperation in fast allen Fällen eine Nachbestrahlung durchgeführt wurde, so erfolgte dies im Hinblick auf die geringe lokale und regionale Rezidivquote, die zwar für das endgültige Schicksal der Patientin nur von geringer Bedeutung zu sein mag, ihr aber im Einzelfall eine Reihe anderer belastender Behandlungsverfahren ersparen kann (KESSLER). Dabei gilt es zu bedenken, daß zu jener Zeit die Möglichkeiten des gezielten Einsatzes endokriner Behandlungsverfahren noch begrenzt waren und sich der Einsatz zytostatischer Substanzen noch in einem frühen Stadium befand und zumeist auf eine an Nebenwirkungen reiche Monotherapie beschränkte.

Bei 10 Patientinnen mit inoperablem und metastasierten Mammakarzinom wurde eine primäre palliative Radiotherapie (3,0 %) durchgeführt. Bei weiteren 18 Patientinnen, die sich in einem

schlechten Allgemeinzustand befanden, ein hohes Operationsrisiko aufwiesen oder die chirurgische Ovariectomie ablehnten, wurde als Alternative zur operativen Kastration die Radiomenolyse bzw. Röntgenkastration (5,5 %) im Rahmen der ablativen Hormontherapie angewendet.

Während die prophylaktische Nachbestrahlung in den Jahren 1963 bis 1975 sowohl bei der radikalen als auch bei der einfachen Mastektomie praktisch routinemäßig bei allen Patientinnen zum Einsatz gelangte, wurden zusätzliche Therapiemaßnahmen, wie zum Beispiel die Hormon- und Chemotherapie, nur bei einem Teil der Patientinnen angewendet, welche zumeist an einem metastasierten Brustkrebs erkrankt waren.

Da im Mittelpunkt dieser Arbeit die Betrachtung des chirurgischen Aspekts innerhalb der heute so vielgestaltigen Behandlungsmethoden des Mammakarzinoms steht, können Hormon- und Chemotherapie nicht Gegenstand der Diskussion sein und sollen deshalb nur kurz erörtert werden.

Insgesamt 36 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (11,2 %) wurden einer ablativen Hormontherapie zugeführt (Tab. 34). Es handelte sich durchweg um Frauen vor der Menopause bis 5 Jahre danach. Bei 16 Frauen (5,0 %) wurde eine Ovariectomie beiderseits durchgeführt. Bei 18 Patientinnen (5,6 %) wurde wegen des schlechten Allgemeinzustandes, des großen Operationsrisikos oder wegen einer ablehnenden Einstellung gegenüber der chirurgischen Ovariectomie der Radiomenolyse bzw. der Röntgenkastration der Vorzug gegeben. Bei zwei Patientinnen (0,6 %) mit disseminierten Knochenmetastasen wurde die Hypophysektomie zwecks Linderung der unerträglichen Schmerzen vorgenommen.

Die additive Hormontherapie wurde bei 42 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet (Tab. 35). Obwohl das Ansprechen auf die additive Hormonbehandlung ebenso wie bei der ablativen Therapie vor allem an das Vorhandensein von Hormonrezeptoren in den Tumorzellen gebunden ist, erfolgte die Auswahl der Patientinnen rein empirisch nach klinischen Kriterien, da zu jener Zeit noch keine Prediction-Tests zur Verfügung standen, um hormonabhängige Mammakarzinome von hormonunabhängigen

Geschwülsten schon vor Therapiebeginn zu selektionieren.

Entsprechend der jeweiligen hormonellen Situation der Patientinnen wurden Östrogene, Androgene und Anabolika verabreicht.

7 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die sich bereits seit mehreren Jahren jenseits der Menopause befanden, erhielten zur endokrinen Erstbehandlung Östrogene (Progynon M^R), 31 Karzinompatientinnen in der Prämenopause bis zu 5 Jahren danach wurden mit Androgenen (Testoviron^R, Masterid^R), weitere 4 Frauen mit Anabolika (Deca-Durabolin^R, Primobolan^R, Dianabol^R) behandelt.

Antiöstrogene vom Typ des Tamoxifen (Nolvadex^R) sowie die neueren Gestagene (Clinovir^R) gelangten zu jener Zeit noch nicht zur Anwendung.

Die zytostatische Chemotherapie wurde in der Zeit von 1963 bis 1975 bei insgesamt 57 Kranken (17,9 %) als Monotherapie (Tab. 36) und lediglich bei 5 Patientinnen (1,6 %) als kombinierte Chemotherapie (Tab. 37) eingesetzt. Die Verabreichung jener Substanzen erfolgte zumeist bei inkurablen Fällen, bei denen es trotz operativer Behandlung, Nachbestrahlung und endokrin-hormoneller Maßnahmen zu einer progredienten Metastasierung gekommen war. Dabei kamen zum Teil Chemotherapeutika, wie Trenimon^R und Proresid^R, zur Anwendung, die heute wegen ihrer großen Toxizität bzw. wegen ungenügender Wirksamkeit nicht mehr benutzt werden.

Die Anforderungen an eine wirksame Chemotherapie zum Zwecke der Erzielung von Teilremissionen, zur Verbesserung der Qualität der Überlebenszeitspanne und einer Verlängerung der Überlebenszeit wurden mit der seinerzeit betriebenen Monotherapie und ihren zahlreichen Neben- und Begleitwirkungen kaum zufriedenstellend erfüllt.

Die Prognose des behandelten Mammakarzinoms, einschließlich der Häufigkeit auftretender Rezidive, wird vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Behandlungsbeginns, zum anderen durch die Art der gewählten Behandlungsmethoden, nicht zuletzt durch den histologischen Typ des Mammakarzinoms,

durch die Tumorgröße und die Zahl befallener Lymphknoten bestimmt. Zahlreiche retrospektive Studien in den USA und in Europa zeigen mit aller Deutlichkeit, daß etwa 60 bis 70 % aller initial radikal operierten Patientinnen innerhalb von 10 Jahren wieder an ihrem gleichen Tumor erkranken und fast ausnahmslos an disseminierten Metastasen sterben (SENN).

Von den erfaßten 330 Patientinnen mit Brustkrebs blieben bei der Erfassung der Rezidivhäufigkeit 60 (18,2 %) unberücksichtigt, da sie sich vorzeitig einer Weiterbeobachtung nach der Klinikentlassung entzogen oder sich in den zur Verfügung stehenden Unterlagen keine in bezug auf ein Rezidiv verwertbare Angaben fanden.

Von den ausgewerteten 270 Patientinnen mit Brustkrebs erlitten 160 (59,3 %) binnen 5 Jahren nach Beginn der Primärbehandlung ein Rezidiv (Tab. 38). Bei 36 Patientinnen (13,3 %) traten die Metastasen (bzw. das Rezidiv) lokoregional, bei 33 (12,2 %) am Skelett und bei 32 (11,9 %) viszeral auf. Bei 59 Karzinompatientinnen (21,9 %) fanden sich multiple Metastasen (lokoregional, ossär und viszeral). Nur bei 110 Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom (40,7 %) bestand ein rezidivfreies Intervall von 5 Jahren.

Bei der Auswertung der Therapieergebnisse beim Mammakarzinom wird heute neben der 5jährigen die 10jährige Überlebensrate gefordert, da der Beobachtungszeitraum von 5 Jahren keine völlige Erfolgsbeurteilung zuläßt, nachdem 20 % aller im Alter von 30 bis 59 Jahren stehenden Brustkrebskranken zwischen dem 5. und 10. Beobachtungsjahr an Spätmetastasen sterben (DURST und Mitarb.).

Bei der Auswertung des Krankengutes aus den Jahren 1963 bis 1975 ließen sich bei den 330 Patientinnen mit Mammakarzinom aus naheliegenden Gründen keine Daten zur Einschätzung der Letalität an Brustkrebs nach 10 Jahren gewinnen. Auch konnten nur 254 Patientinnen (77 %) bei der Beurteilung der 5-Jahres-Überlebensrate berücksichtigt werden, weil sich 28 Patientinnen (8,5 %) nach durchschnittlich 3 Jahren der ambulanten Kontrolle und Betreuung entzogen und das Schicksal weiterer 48 Krebskranker (14,5 %) ungewiß blieb, da sie nach

der Entlassung aus der stationären Behandlung die Tumorsprechstunde an der Chirurgischen Universitätsklinik nicht aufsuchten und bei einem Teil jener Patientinnen eingeholte Erkundigungen ergebnislos verliefen.

Die 5-Jahres-Oberlebensrate sämtlicher 254 Patientinnen der Stadien I bis IV lag nur bei 48,4 % und damit unterhalb der von anderen Autoren für alle Stadien angegebenen Prozentzahlen (Tab. 40).

Jene niedrige 5-Jahres-Oberlebensrate sämtlicher 4 Krebsstadien zusammen läßt sich ohne weiteres durch die unverhältnismäßig große Zahl von Patientinnen in den Stadien III (67 Pat. bzw. 26,4 %) und IV (59 Pat. bzw. 23,2 %) sowie durch die steil abfallende 5-Jahres-Oberlebensrate mit fortschreitendem Krebsstadium I bis IV erklären:

Die 5-Jahres-Oberlebensrate betrug im Stadium I 84,8 %, im Stadium II 58,3 %, im Stadium III 31,3 %, schließlich im Stadium IV nur 5,1 %.

Dagegen passen die eigenen Erhebungen über die 5-Jahres-Oberlebensrate in den einzelnen Stadien (I bis IV) durchaus in den Gesamtrahmen der veröffentlichten Statistiken verschiedener Autoren (Tab. 41), einschließlich in die diesbezüglichen Angaben von DOLD und SACK (Tab. 39).

Von den 160 der 270 Brustkrebspatientinnen (59,3 %), die bereits bei Therapiebeginn oder binnen 5 Jahren nach Einleitung der Primärtherapie Metastasen aufwiesen bzw. ein Rezidiv erlitten, verstarben 131 (81,9 %) innerhalb der Zeitspanne von 5 Jahren, 16 (10 %) konnten nicht weiter verfolgt werden, da sie sich der Überwachung entzogen, und 13 Patientinnen mit Metastasen (8,1 %) überlebten die 5-Jahres-Grenze.

Die in den vergangenen Jahrzehnten unterschiedlichen Stadieneinteilungen und histologischen Bewertungskriterien, die wechselnden chirurgischen Techniken, Strahlenarten und -dosen sowie die verschiedenartige hormonell-endokrine und zytostatische Therapie erschweren den Vergleich der eigenen Behandlungsergebnisse beim Mammakarzinom mit jenen anderer Autoren.

V. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSBETRACHTUNG

Einleitend wird auf die Bedeutung des Mammakarzinoms als häufigste Krebsart der Frauen hingewiesen. Etwa jede 20. Frau erkrankt zur Zeit in der Bundesrepublik Deutschland an Brustkrebs. Die Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der weiblichen Brustdrüse stiegen von 5 433 im Jahre 1952 auf 12 244 im Jahre 1979; dies entspricht einem Anstieg der weiblichen Mortalitätsrate an Brustkrebs von 21,2 im Jahre 1952 auf 38,1 im Jahre 1979 auf 100 000 Einwohner (Statistisches Bundesamt Wiesbaden).

Anschließend wird unter Berücksichtigung des einschlägigen Schrifttums ein kurzer Überblick über den gegenwärtigen Stand der Forschung über die Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prognose des Mammakarzinoms gegeben.

Über die kausale Genese des Mammakarzinoms ist wenig bekannt. Ansätze zu ihrer Erklärung sind eher hypothetischer Natur und spiegeln den diesbezüglich wenig fortgeschrittenen Stand der allgemeinen Krebsforschung wider. Die epidemiologische Forschung hat allerdings zur Aufdeckung einer Vielzahl von Faktoren geführt, die mehr oder weniger mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko korrelieren.

Da die Brustdrüse ein direktes Erfolgsorgan hormonaler Einflüsse darstellt, sind endokrinologische Einwirkungen vielfältiger Art als ein wesentlicher Inzidenzfaktor anzusehen. Hierzu rechnen u.a. frühe Menarche, spätes natürliches Klimakterium, späte Erstgeburt, Kinderlosigkeit bzw. Sterilität, medikamentöse Zufuhr bestimmter Hormone und krebsdisponierende Vorerkrankungen der Brustdrüse.

Diskutiert werden ferner genetisch bedingte Faktoren (familiäre Häufung des Mammakarzinoms und anderweitiger Organkrebse, gewisse Umweltbedingungen und Lebensgewohnheiten (reichliche Kalorienzufuhr, starker Fettkonsum, Übergewicht), geographische und rassenspezifische Unterschiede, schließlich ionisierende Strahlung, aber auch virale, immunologische und sogar soziale Faktoren, für deren Bedeutung keine gesicherten Hinweise vorliegen bzw. die nur eine sehr schwache Erhöhung der

Erkrankungsinzidenz verursachen. Insgesamt gesehen sind die Kenntnisse bezüglich der Brustkrebspathogenese bis heute noch recht lückenhaft.

Häufigster Anlaß, durch den die Erkrankung an Brustkrebs erkannt wird, ist ein von den Patientinnen selbst getasteter Knoten in der Brust. Dementsprechend stellen Inspektion und Palpation der Brüste das Fundament der Mammadiagnostik dar. Besonders effektiv sind die regelmäßige Untersuchung der Brüste durch die Frau selbst sowie gezielte Brustkrebs-Vorsorgeuntersuchungen durch den Arzt bei erhöhtem Brustkrebsrisiko.

Von den apparativen Untersuchungsmethoden kommt der Film-mammographie unbestritten die größte entscheidende Bedeutung zu, da sie sich insbesondere für die Aufdeckung nicht palpabler, sog. okkulten Karzinome eignet, die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen etwa die Hälfte der aufgefundenen Karzinome ausmachen. Demgegenüber stellt die Exstirpation verdächtiger Knoten bzw. die Probebiopsie größerer Gewebsbezirke mit histologischer Untersuchung des entnommenen Materials das führende Untersuchungsverfahren zur morphologischen Abklärung von Erkrankungen der Brustdrüse dar.

Zur klinischen Definition und Klassifikation des Tumorbefalls hat sich das vom UICC-Committee vorgeschlagene TNM-System mit zusätzlicher Stadiengruppierung bewährt. Es gestattet nicht nur eine genaue Beschreibung des Primärtumors, sondern auch seines Verhältnisses zu einer eventuell eingetretenen regionalen Metastasierung oder bei Fernmetastasen. Darüber hinaus ermöglicht es Schlüsse auf die zu erwartende Prognose und den Vergleich diagnostischer und therapeutischer Ergebnisse.

Ogleich sich in den letzten Jahrzehnten die Ansichten über die zweckmäßigste operative Therapie des Mammakarzinoms gewandelt haben, stellt die chirurgische Behandlung auch heute noch die einzig sichere Therapie dar; sie muß jedoch nach den Prinzipien der ausreichenden Radikalität ausgerichtet werden. Für das nicht-invasive Karzinom ist die einfache Mastektomie als ausreichend radikal anzusehen. Alle Formen invasiver Karzinome erfordern die

Anwendung eines radikalen Operationsverfahrens, wenn sie in einem operablen Stadium erfaßt werden. In Betracht kommt die klassische Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED, im Stadium I kommen die modifizierte Mastektomie nach PATEY bzw. die einfache Mastektomie nach McWHIRTER ggf. mit Nachbestrahlung in Betracht. In fortgeschrittenen Stadien des Brustkrebses haben die operativen Eingriffe lediglich palliativen Charakter und bleiben auf ein Mindestmaß beschränkt.

Die subkutane Mastektomie, die partielle Mastektomie bzw. Ty-lektomie nach ATKINS und die einfache Tumorexstirpation (Lump-ektomie) sind als Radikaloperation des Mammakarzinoms völlig ungeeignet und garantieren keinen ausreichenden Behandlungserfolg. Ebenso abzulehnen und weitgehend verlassen sind die superradikalen Operationsverfahren, da sie trotz größten chirurgischen Einsatzes und entsprechend erhöhten Operationsrisikos die Langzeitergebnisse nicht verbessert haben.

Die Prognose des unbehandelten Mammakarzinoms ist denkbar schlecht: Es zeigt eine 5-Jahres-Oberlebenszeit von etwa 20 % und eine 10-Jahres-Oberlebensrate von 3 bis 5 %.

Aber auch beim behandelten Mammakarzinom ist die Prognose im Einzelfall schwer abzuschätzen. Die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung der Prognose bzw. der Gefahr eines Rückfalls ergeben sich aus der pathohistologischen Untersuchung des Operationspräparates, aus der Größe des Primärtumors und dem Ausmaß eines eventuell vorliegenden Lymphknotenbefalls. Die seit der Jahrhundertwende erkennbare langsame Verlängerung der Überlebenszeiten resultiert zum Teil aus Fortschritten in der Operationstechnik und in der Strahlentherapie sowie in der letzten Zeit aus dem Einsatz hormonell-endokriner und chemotherapeutischer Behandlungsverfahren. Nicht zuletzt dürfte jedoch der frühere Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Behandlungsbeginns die Prognose des Mammakarzinoms im Einzelfall bestimmen.

In der vorliegenden Arbeit sollte am Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz ein zusammenfassender Rückblick auf die Behandlung des Brustkrebses in den Jahren 1963 bis 1975 gegeben werden, dabei sollte der chirurgische Aspekt

der heute so vielfältigen Behandlungsmaßnahmen eine besondere Beachtung erfahren.

Gesichtet und ausgewertet wurden die Krankenakten von insgesamt 330 Kranken mit Brustkrebs, die im genannten Zeitraum in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz zur stationären Aufnahme gelangten. Zusätzlich wurde versucht, den postoperativen Verlauf durch Einsicht in die chirurgischen Krankenblätter sowie in die Kartei der Tumorsprechstunde der Chirurgischen Universitätsklinik, ferner in einigen Fällen durch Rücksprachen mit dem Hausarzt, den Patientinnen selbst oder mit deren Angehörigen zu klären.

Die Ergebnisse der Erhebungen an den 330 Kranken mit Mammakarzinom wurden zunächst isoliert ausgewertet, tabellarisch, zum Teil auch graphisch dargestellt und in der Diskussion mit den Ergebnissen ähnlicher publizierter Studien verglichen.

Von der Gesamtzahl der erfaßten Kranken mit Mammakarzinom waren 319 Frauen (96,7 %) und 11 Männer (3,3 %). Bei der Geschlechtsverteilung fiel der relativ hohe Anteil von 3,3 % Männern auf. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 29 : 1. Da das Gros der Kranken Frauen waren, wird verallgemeinernd von Patientinnen gesprochen.

Von den 319 Patientinnen waren 28,5 % unter 50 Jahre. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit lag mit 110 Frauen (34,5 %) zwischen 50 bis 59 Jahren, das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme 56,2 Jahre. Das Alter der 11 Männer mit Brustkrebs lag zwischen 53 und 75 Jahren, der Altersdurchschnitt betrug 64 Jahre.

Die Familienanamnese ergab, soweit sie in bezug auf familiäre Krebsbelastung dokumentiert war, in 18 Fällen eine familiäre Belastung an Brustkrebserkrankungen naher weiblicher Verwandter, bei 6 weiteren Patientinnen Angaben über vermehrt auftretende Krebserkrankungen in der Familie. Trotz der nur dürftigen anamnestischen Erhebungen ist die Bedeutung der familiären Krebsvorbelastung als wichtiger genetischer Faktor für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an Brustkrebs unbestritten.

In den Krankenakten fanden sich nur bei einem Teil der Patientinnen verwertbare Angaben über Menstruationsstatus, Kinderlosigkeit bzw. Kinderzahl, Stillverhalten und gutartige Vorerkrankungen der Brustdrüse, so daß die eigenen Erhebungen keine Aussagen über ihre Bedeutung für eine Erhöhung der Erkrankungsinzidenz an Brustkrebs gestatten.

Häufigster Anlaß für die Entdeckung des Mammakarzinoms war bei 63,3 % ein von den Patientinnen selbst getasteter Knoten in der Brust, bei weiteren 19 % ein sichtbarer verdächtiger Befund an der Brust, welcher die Frauen zum Arzt führte. Bei insgesamt 92,1 % führten tastbare Knoten, sichtbare Veränderungen sowie subjektive Beschwerden an der Mamma die Patientinnen zum Arzt und zur Entdeckung des Brustkrebses. Allein in 7,9 % erfolgte die Entdeckung des Mammakarzinoms im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung ohne besonderen Hinweis durch die Patientinnen.

Unter den sog. Erstsymptomen, die bei den 330 Patientinnen zur Erkennung des Mammakarzinoms führten, lagen in bezug auf Häufigkeit der schmerzlose Knoten in der Brust mit 43,7 %, der schmerzhafte Knoten in der Brust mit 10,6 %, schließlich Konturveränderungen der Haut und Einziehungen der Brustwarze mit 8,6 % sowie Verhärtungen der Brust mit 7,6 % an der Spitze.

Die Anamnesedauer, d.h. das Intervall vom ersten beobachteten Symptom an der Mamma bis zur Diagnosestellung durch den Arzt, war sehr unterschiedlich. Bei 40 % der Patientinnen betrug die Anamnesedauer bis zu 2 Monaten, dagegen bei 23 % 3 bis 12 Monate und bei weiteren 13,3 % 1 bis 2 Jahre.

Demgegenüber betrug die ärztlicherseits verursachte Verzögerung der Krebserkennung sowie die Verschleppungszeit bis zum Therapiebeginn in der Regel nur einige Tage bis zu wenigen Wochen.

Bezüglich der Seitenlokalisation des Primärtumors war bei den Kranken mit Brustkrebs zur Zeit der Klinikaufnahme in 176 Fällen die linke Brust (53,3 %) und in 154 Fällen die rechte Brust (46,7 %) betroffen; dies entspricht einem Links/Rechts-

Verhältnis der Lokalisation des Primärtumors von 1,14.

Mit Abstand als Hauptlokalisation des Primärtumors erwies sich bei 42,4 % der Patientinnen der obere äußere Quadrant. Am zweithäufigsten (16,1 %) saß der Primärtumor im zentralen Mammaabschnitt. Bei 11,5 % der Kranken entwickelte sich der Tumor derart diffus bzw. exzessiv groß, daß sich die genaue Position des Primärtumors in der Brust nicht mehr abgrenzen ließ.

Neben der Inspektion und Palpation der Brüste und regionalen Lymphknoten als wesentliches Fundament der Mammadiagnostik wurde von den apparativen Untersuchungen am häufigsten die Mammographie bei 74,6 % der Patientinnen zwecks Erhöhung der diagnostischen Sicherheit herangezogen, gefolgt von der Probeexzision zum Zwecke der histologischen Untersuchung des entnommenen Materials bei 21,8 % der Frauen.

Histologisch lagen die invasiven duktaalen Karzinome mit 81,9 % weit an der Spitze aller Mammakarzinome. Bei 70,3 % hiervon handelte es sich um polymorphe Karzinomtypen mit szirrhöser bzw. solider Struktur (Carcinoma solidum scirrhosum).

Bei der Zuordnung der 330 Patientinnen mit Brustkrebs nach dem TNM-System befanden sich 127 Kranke (38,5 %) im Stadium I, 53 (16,1 %) im Stadium II, 83 (25,1 %) im Stadium III und 67 (20,3 %) im Stadium IV.

Von den 330 Patientinnen mit Mammakarzinom wurde bei 278 (84,3 %) eine Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED vorgenommen und bei 245 (74,3 %) eine Nachbestrahlung angeschlossen.

Bei weiteren 37 Patientinnen (11,2 %) wurde eine einfache Mastektomie durchgeführt und bei 26 hiervon (7,9 %) durch die bei jenem Eingriff obligatorische Strahlentherapie ergänzt.

Außer der bei insgesamt 82,1 % der Krebskranken durchgeführten postoperativen Bestrahlung wurden 3 % der Patientinnen mit inoperablem bzw. metastasiertem Mammakarzinom einer palliativen Radiotherapie zugeführt und bei 5,5 % der Kranken aus verschiedenen Gründen als Alternative zur chirurgischen Ovariectomie eine Radiomenolyse bzw. Röntgenkastration vorgenommen.

Bei Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom wurden nach erfolgloser Durchführung der lokalen chirurgischen und radiotherapeutischen Maßnahmen zum Zwecke der Beseitigung des Primärtumors und Entfernung befallener Achsellymphknoten die ablative und additive Hormontherapie sowie die zytostatische Chemotherapie als palliative Maßnahmen zum Zwecke der Verbesserung der Lebensqualität und der Verlängerung der Überlebenszeit, aber auch zwecks Erzielung von Teilremissionen eingesetzt.

Die ablative Hormontherapie wurde bei Frauen vor der Menopause bis etwa 5 Jahre danach angewendet. Bei 16 Patientinnen (5,0 %) wurde eine Ovariectomie beiderseits, bei 18 Frauen (5,6 %) die Radiomenolyse (Röntgenkastration) und bei zwei Frauen (0,6 %) die Hypophysektomie durchgeführt. Bei zwei Männern mit Mammakarzinom wurde eine Orchiectomie vorgenommen.

Eine additive Hormontherapie wurde bei 42 Patientinnen und 4 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs durchgeführt. Je nach der hormonellen Situation wurden an sieben Patientinnen Östrogene, an 31 Patientinnen Androgene und an 4 Patientinnen Anabolika verabreicht. Je zwei Männer erhielten Androgene bzw. Östrogene. Die Anwendung erfolgte rein empirisch nach klinischen Gesichtspunkten, da zu jener Zeit Prediction-Tests zur Differenzierung zwischen hormonabhängigen und -unabhängigen Geschwülsten vor Therapiebeginn noch nicht zur Verfügung standen.

Bei 57 Patientinnen und 2 Patienten wurden Zytostatika in Form einer Monotherapie eingesetzt. Die Anwendung erfolgte überwiegend bei operativ behandelten und nachbestrahlten Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom. Die Monotherapie mit wirksamen Einzelsubstanzen ist inzwischen weitgehend verlassen. Lediglich 5 Patientinnen wurde eine Polychemotherapie nach vorausgegangener Hormonbehandlung zuteil.

Von 270 ausgewerteten Patientinnen mit Mammakarzinom erlitten 160 (59,3 %) binnen 5 Jahren nach Beginn der Primärbehandlung ein Rezidiv. Bei 36 Patientinnen (13,3 %) traten

Metastasen lokoregional, bei 33 (12,2 %) am Skelett und bei 32 (11,9 %) viszeral auf. Schließlich fanden sich bei 59 Patientinnen (21,9 %) multiple Metastasen. Nur bei 110 Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom (40,7 %) bestand ein rezidivfreies Intervall von 5 Jahren.

Die Überlebenszeiten erwiesen sich sehr stadienabhängig, d.h. mit fortschreitendem Karzinombefall fiel die 5-Jahres-Überlebensrate steil ab. Sie betrug im Stadium I 84,8 %, im Stadium II 58,3 %, im Stadium III 31,3 %, schließlich im Stadium IV nur noch 5,1 %.

Die 5-Jahres-Überlebensrate sämtlicher 254 Patientinnen der Stadien I bis IV aus den Jahren 1963 bis 1975 lag bei nur 48,4 %, was sich durch die unverhältnismäßig große Patientenzahl in den Spätstadien III (26,4 %) und IV (23,2 %) erklären läßt.

Dagegen passen die eigenen Erhebungen über die 5-Jahres-Überlebensrate in den einzelnen Stadien (I bis IV) durchaus in den Gesamtrahmen der von verschiedenen Autoren publizierten Statistiken.

Trotz aller Enttäuschungen, die der Arzt bei der Behandlung des Brustkrebses oftmals erlebt, bieten sich ihm heutzutage je nach Art und Ausbreitung des Mammakarzinoms mit der chirurgischen Therapie, Strahlentherapie, Hormon- und Chemotherapie wichtige und wertvolle Behandlungsmöglichkeiten an, deren zeitlicher Einsatz und Indikation differenzierter und komplexer geworden ist. Je nach dem Tumorstadium haben jene Maßnahmen in unterschiedlichem Ausmaß einen kurativen, oft jedoch lediglich einen palliativen Charakter.

Bei aller Problematik einer optimalen Therapie müssen wir verhindern, daß jene Patientinnen mit Mammakarzinom anonyme "Krankheitsfälle" eines ausnahmslos statistisch orientierten wissenschaftlichen Teams werden (GIESELER). Denn nach HANDLEY gilt der Satz: "Statistische Erwägungen sagen uns nur etwas über die Quantität des 5-Jahres-Erlebens, nicht aber, wie sie erlebt werden!"

Tab. 1a Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse
in der Bundesrepublik Deutschland (1952 - 1979)
 (Pos.-Nr. 174, ICD 1968)

<u>J a h r</u>	<u>Insgesamt</u>	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>
1952	5 483	50	5 433
1960	7 498	85	7 413
1962	7 810	75	7 735
1964	8 739	101	8 638
1966	9 218	111	9 107
1968	9 833	106	9 727
1970	10 073	125	9 948
1971	10 346	120	10 226
1972	10 682	102	10 580
1973	10 987	110	10 877
1974	11 411	145	11 266
1975	11 475	145	11 330
1976	11 847	149	11 698
1977	11 680	140	11 540
1978	11 877	157	11 720
1979	*)	*)	12 244

*) Jahresergebnis 1979 für Männer steht noch aus

Lt. Statistisches Bundesamt Wiesbaden VII D

Tab. 1b Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse
in der Bundesrepublik Deutschland (1952 - 1979)
 (Pos.-Nr. 174, ICD 1968)

<u>J a h r</u>	<u>Insgesamt</u>	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>
Je 100 000 Einwohner			
1952	-	0,2	21,2
1960	-	0,3	25,4
1962	-	0,3	26,0
1964	-	0,4	28,4
1966	-	0,4	29,5
1968	-	0,4	31,0
1970	-	0,4	31,7
1971	-	0,4	32,3
1972	17,3	0,3	32,8
1973	17,7	0,4	33,6
1974	18,4	0,5	34,8
1975	18,6	0,5	35,0
1976	19,2	0,5	36,2
1977	19,0	0,5	35,9
1978	19,4	0,5	36,5
1979	+))	+))	38,1

+) Jahresergebnis 1979 für Männer steht noch aus
 Lt. Statistisches Bundesamt Wiesbaden VII D

Tab. 2 Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse
in Rheinland-Pfalz (1972 - 1978)

(Pos.-Nr. 174, ICD 1968)

J a h r	Insgesamt	männlich	weiblich
1972	636	10	626
1973	686	2	684
1974	642	9	633
1975	714	10	704
1976	739	9	730
1977	696	7	689
1978	754	8	746

je 100 000 Einwohner

1972	17,3	0,6	32,6
1973	18,6	0,1	35,5
1974	17,4	0,5	32,9
1975	19,4	0,6	36,7
1976	20,2	0,5	38,2
1977	19,1	0,4	36,1
1978	20,7	0,5	39,2

Tab. 3 Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse
in Hessen (1969 - 1977)
 (Pos.-Nr. 174, ICD 1968)

Je 100 000 Einwohner

<u>J a h r</u>	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>
1969	0,3	30,0
1970	0,3	33,2
1971	0,3	29,7
1972	0,5	33,4
1973	0,5	32,3
1974	0,7	31,7
1975	0,9	32,6
1976	1,0	33,1
1977	1,1	33,6

Tab. 4 Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse
in Hessen 1977 nach Altersgruppen
 (Pos.-Nr. 174, ICD 1968)

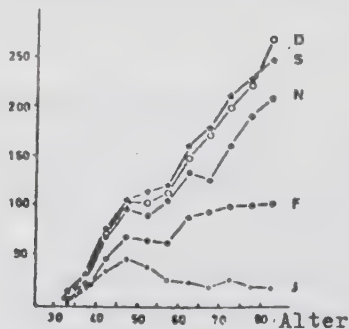
Altersgruppen in Jahren

<u>Geschlecht</u>	30 bis 35	35 bis 40	40 bis 45	45 bis 50	50 bis 55	55 bis 60	60 bis 65	65 bis 70	70 bis 75	75 bis 80	80 bis 85	85 bis 90	90 und darüber	
männlich	33	-	1	1	1	5	3	3	3	8	6	-	1	1
weiblich	1028	9	27	42	57	79	111	103	158	145	129	100	45	23
Altersver- teilung in %	0,9	2,6	4,1	5,5	7,7	10,8	10,0	15,4	14,1	12,6	9,7	4,4	2,2	
insgesamt	1061	9	28	43	58	84	114	106	161	153	135	100	46	24

Tab. 5

Weibliche Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Brustkrebs-Risiko
(nach MAASS 1971, FRISCHBIER und LOHBECK 1977)

<u>Risikogruppe</u>	<u>Risikofaktor bzw. Erhöhung des Risikos</u>
1. Ledige und verheiratete Frauen ohne Kinder	1,5- bis 2,3fach
2. Frauen, die nicht oder nur sehr kurz- fristig gestillt haben	2fach
3. Mammakarzinom bei Mutter oder Schwester	2- bis 3fach
4. Mammakarzinom bei Mutter oder Schwester im frühen Alter, doppelseitig	6- bis 9fach
5. Frauen, die wegen Krebs der anderen Brust operiert wurden	8- bis 10fach
6. Frauen mit einem anderen Organkrebs (z.B. Uterus-Karzinom)	2fach
7. Frauen mit ausgeprägter klinischer Mastopathie	2fach
8. Frauen mit einer durch Probeexzision nachgewiesenen proliferierenden Mastopathie mit Zellatypien	5fach
9. Carcinoma in situ	18- bis 30fach
10. Patienten über 60 Jahre	stark ansteigend



Tab. 6 Altersspezifische Inzidenz des Mammakarzinoms in Japan (J),
Finnland (F), Norwegen (N), Dänemark (D) und Schweden (S)

Tab. 7 Untersuchungsprogramm zur Diagnostik des Mammakarzinoms

1. Regelmäßige Selbstuntersuchung der Brüste durch die Frauen
2. Krebs-Früherkennungsuntersuchung durch den Arzt
 - Screening-Untersuchung
 - Gezielte Vorsorgeuntersuchung
3. Zusätzliche Untersuchungsverfahren zur Verbesserung der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms
 - a. Mammographie
 - Filmmammographie
 - Xeroradiographie
 - b. Thermographie
 - Infrarot- bzw. Distanz-Thermographie (elektronische Thermographie)
 - Platten- bzw. Kontakt-Thermographie
 - c. Sonographie (Ultraschall)
 - d. Galaktographie
 - e. Zytologische Diagnostik
 - Sekret- bzw. Exfoliativzytologie
 - Punktionszytologie bzw. Feinnadelbiopsie
 - Pneumozystographie
 - f. Probeexstirpation und histologische Untersuchung
 - Tumorexstirpation in toto
 - Probeexzision
 - g. Arteriographie, Lymphographie und Lymphszintigraphie
 - h. Diaphanoskopie
 - i. Isotopen-Diagnostik
 - j. Spezielle Laboruntersuchungen
 - Messungen der Ausscheidung bestimmter Steroide und der Östriolausscheidung im Urin
 - Immundiagnostische Methoden
 - Nachweis von Steroidhormonrezeptoren im Tumorgewebe
4. Postoperatives Staging

Klinische, apparative und Laboruntersuchungen im Rahmen der Mammakarzinom-Nachsorge zwecks Ausschluß oder Früherkennung eines Tumorrezidivs

Tab. 8 Klassifikation der Mammatumoren in Anlehnung an die Vorschläge der WHO (nach SCARFF und TORLONI 1968)

Formenkreis der Mastopathie

1. Formenkreis der einfachen Mastopathie
(Mastopathia fibrosa, Mastopathia cystica, Ductusektasie)
2. Formenkreis der proliferierenden Mastopathie
(lobuläre Hyperplasie, Adenose, sklerosierende Adenose, benigne, intraduktale und intrazystische Epithelproliferationen)
3. Sonstige neoplastische gutartige Brustdrüsenveränderungen (Mastitis, Fettgewebsnekrose u.a.)

Gutartige Brustdrüseneschwülste

1. Fibroadenom
2. Milchgangspapillom
3. Granularzelltumor
4. Gutartige mesenchymale Geschwülste (Lipom u.a.)

Karzinome

1. Noninvasive Karzinome: Noninvasives Duktuskarzinom, Carcinoma lobulare in situ
2. Invasive Karzinome: Carcinoma scirrhusum, simplex, medullare, gelatinosum, adenopapillare

Sarkome

Sog. Cystosarkoma phylloides

Tab. 9 Histologische Diagnose von 1256 gut- und bösartigen Brustdrüsenveränderungen (BOQUOI und KREUZER)

Histologische Diagnose	%	Fälle	Prozent
<u>Formenkreis der Mastopathie</u>			
Einfache Mastopathie		500	39,8
- Fibröse Mastopathie	(71,6)		
- Makrozysten	(17,6)		
- Duktusektasie	(10,8)		
Proliferierende Mastopathie		86	6,8
Sonstige gutartige nonneoplastische Brustdrüsenveränderungen		47	3,7
<u>Benigne Mammatumoren</u>			
Fibroadenom		126	10,0
Milchgangspapillom		26	2,1
Granularzelltumor		2	0,2
Benigne mesenchymale Tumoren		15	1,2
<u>Maligne Tumoren</u>			
Noninvasives Karzinom		41	3,3
Invasives Karzinom		406	32,3
- Carcinoma scirrhusum	(48,8)		
- Carcinoma simplex	(30,5)		
- Carcinoma medullare	(15,3)		
- Carcinoma gelatinosum	(4,7)		
Sarkom		7	0,6
Total		1256	100,0 %

Tab. 10 Einteilung der Mammakarzinome nach STEINTHAL

<u>Stadium</u>	<u>Merkmale</u>
1	Lokal begrenzter Tumor
2	Lokal begrenzter Tumor + axilläre Lymphknotenmetastasen
3	Tumorinfiltration von Haut und Muskulatur, Befall weiterer Lymphknotenstationen
4	Fernmetastasen

Tab. 11 Erweiterte TNM-Einstellung des Mammakarzinoms für eine Erprobungszeit von 1973–1977

TIS	Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ) nicht infiltrierendes intraduktales Karzinom oder Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor Anmerkung: Der Morbus Paget – kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor – wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert
T ₀	Kein Tumor in der Brust nachweisbar
T ₁	Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger T _{1a} Keine Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder am Muskel T _{1b} Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder am Muskel
T ₂	Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, aber unter 5 cm T _{2a} Keine Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder am Muskel T _{2b} Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder am Muskel
T ₃	Der Tumor mißt in seiner Ausdehnung mehr als 5 cm Anmerkung: Einziehungen der Haut oder eine Einziehung der Mamille oder andere Hautveränderungen außer denjenigen, die unter T _{4b} aufgeführt sind, können in T ₁ , T ₂ oder T ₃ vorkommen, ohne die TNM-Klassifizierung zu beeinflussen T _{3a} Keine Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder am Muskel T _{3b} Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder am Muskel
T ₄	Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder Haut T _{4a} Fixierung an der Brustwand T _{4b} Mit Armödem, mit Infiltration oder Ulzeration der Haut (einschl. Apfelsinenhaut) oder mit Satellitenmetastasen in der Brust T _{4c} T _{4a} und T _{4b} kombiniert
N ₀	Keine palpablen, homolateralen, axillären Lymphknoten
N ₁	Tastbare, bewegliche, homolaterale axilläre Lymphknoten N _{1a} Die vergrößerten Lymphknoten scheinen nicht metastatisch befallen zu sein N _{1b} Die vergrößerten Lymphknoten scheinen metastatisch befallen zu sein
N ₂	Homolaterale axilläre Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind
N ₃	Homolaterale supra- oder infraklavikuläre Lymphknoten oder ein bestehendes Armödem Anmerkung: Das Armödem kann durch lymphatische Obstruktion (Abflußhindernis) verursacht werden, Lymphknoten brauchen dabei nicht palpabel zu sein
M ₀	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M ₁	Fernmetastasen sind vorhanden, einschließlich tumoröser Hautinfiltrationen außerhalb des Brustdrüsenbereiches

Tab. 12 Gegenüberstellung der Einteilung des Mammakarzinoms nach Stadium und TNM Klassifizierung

TIS Carcinoma in situ				
Invasives Karzinom				
Stadium I				
T _{1a}	N ₀	oder	N _{1a}	M ₀
T _{1b}	N ₀	oder	N _{1b}	M ₀
Stadium II				
T _{2a}	N _{1a}			
T _{2b}	N _{1b}			
T _{3a}	N _{1a}			
T _{3b}	N _{1b}	oder	N _{2a}	M ₀
T _{4a}	N ₀	oder	N _{1a}	
T _{4b}	N _{1b}			
T _{4c}	N _{1a}			
Stadium III				
Jedes T ₁	mit jedem		N ₂	
Jedes T ₂	mit jedem		N ₂	M ₁
Jedes T ₃	mit		N ₂	
Jedes T ₄	mit		N ₂	
Stadium IV				
Jedes T	jedes		N mit M	

Tab. 13 Verfahren zur operativen Behandlung des Mammakarzinoms

1. Radikale Mastektomie nach ROTTER-HALSTED
2. Supraradikale Mastektomie (Extended Radical Mastectomy) nach WANGENSTEEN
3. Modifizierte Mastektomie bzw. einfache Mastektomie mit Axillaaräumung nach PATEY
4. Einfache Mastektomie nach McWHIRTER
5. Subkutane Mastektomie nach MALINIAC, RICE und STRICKLER
6. Partielle Mastektomie (Tylektomie nach ATKINS)
7. Einfache Tumorexstirpation (Lumpektomie)
8. Rezidiv-Operationen

Tab. 14 Weitere Behandlungsmaßnahmen bei Mammakarzinom1. Strahlentherapie

- als alleinige Maßnahme
- präoperativ
- postoperativ
- postoperativ kombiniert mit Chemotherapie

2. Endokrine bzw. Hormontherapie

- Ablative Verfahren: Entfernung bzw. Ausschaltung hormonproduzierender Organe: Ovariectomie, Adrenalectomie und Hypophysektomie
- Additive Verfahren: Zufuhr unphysiologisch hoher Hormondosen zwecks Remission von Metastasen: Androgene und Anabolika, Östrogene und Gestagene, Cortikosteroide und Anti-östrogene (z.B. Tamoxifen)

3. Zytostatische Behandlung (Chemotherapie)

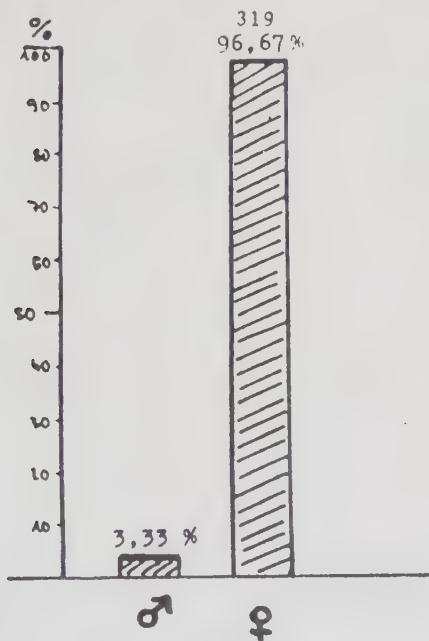
- Adjuvante Chemotherapie: Postoperativ-prophylaktisch, zeitlich begrenzt
- Aggressive Chemotherapie: Bei Tumor-Rezidiv bzw. Metastasen, zeitlich unbegrenzt
- Mono- und Polychemotherapie (Fünfer-Kombination)

4. Chemo-Immunotherapie

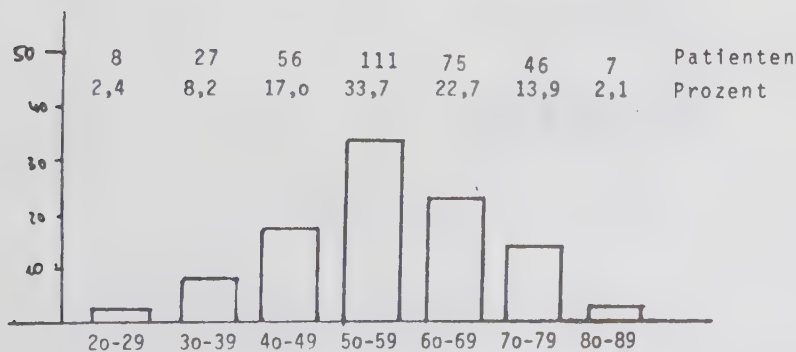
zur Stimulierung des infolge des Krebsgeschehens und der angreifenden Therapiemaßnahmen geschwächten immunologischen Abwehrsystems

5. Maßnahmen zur körperlichen, psychischen und sozialen Rehabilitation6. Behandlung interkurrenter tumorabhängiger Krankheiten sowie therapiebedingter Nebenwirkungen und Komplikationen (Strahlenreaktionen der Haut, Folgen der zytostatischen Therapie etc.)7. Pflegerische Maßnahmen bei fortschreitender Metastasierung und Kachexie

Tab. 15 Geschlechtsverteilung beim Mammakarzinom
(Verhältnis von Männern zu Frauen 1 : 29)



Tab. 16 Altersverteilung zum Operationszeitpunkt
(330 Patientinnen und Patienten)



Tab. 17 Geburten

Anzahl der Geburten	Pat.zahl	in %	Anteil an der Pat.zahl (319) in %
Keine Angaben Über Geburten	134		42,0
Keine Geburten	30	16,2	9,4
Eine Geburt	55	29,7	17,2
Zwei und mehr Geburten	100	54,1	31,4
	319		100,0

Tab. 18 Stillverhalten

Stillverhalten	Pat.zahl	in %	Anteil an der Pat.zahl (319) in %
Keine Angaben Über Stilltätigkeit	261		81,8
Gestillt	20	34,5	6,3
Post partum nicht gestillt	11	19,0	3,4
Nicht gestillt, doch keine Angaben Über einen Partus	27	46,5	8,5
	319		100,0

Tab. 19 Erstsymptome des Mammakarzinoms

	Eigene Erhebungen (330 Pat.)			Nach KESSLER (200 Pat.)	
	Symptom- häufigkeit	%	absol. %	Symptom- häufigkeit	%
1. Knoten in der Brust					
schmerzlos	179	54,2	43,7	111	55,5
schmerzhaft	35	10,6	8,6	29	14,5
2. Einziehung der Brust- warze oder Brusthaut	35	10,6	8,6	8	4
3. Verhärtung der Brust	31	9,4	7,6	8	4
4. Spannung und Ziehen in der Brust	19	5,8	4,7	-	-
5. Entzündung der Brust	15	4,5	3,7	3	1,5
6. Schmerzen im Arm	14	4,2	3,4	2	1
7. Schwellung der Brust	14	4,2	3,4	2	1
8. Exulcerierter Tumor	14	4,2	3,4	1	0,5
9. Gewichtsverlust, schlechter AZ	12	3,6	2,9	-	-
10. Blutige Absonderung aus der Mamille	11	3,3	2,7	5	2,5
11. Nässende oder ekze- matöse Veränderungen an der Brust	10	3,0	2,4	4	2
12. Nicht blutiges Sekret aus der Brustwarze	6	1,8	1,5	2	1
13. Axilläre Lymphknoten ohne klin. Mammabefund	6	1,8	1,5	1	0,5
14. Parästhesien in der Brust	5	1,5	1,2	8	4
15. Atemnot	3	0,9	0,7	-	-
16. Hämatom (blauer Fleck)	-	-	-	16	8
	409		100,0	200	100,0

Tab. 20 Häufigstes Erstsymptom beim Mammakarzinom:
Knoten in der Brust

	Eigenes Pat.gut		Pat.gut E. KESSLER	
Zahl der untersuchten Patientinnen	300	100,0 %	200	100,0 %
Erstsymptom:				
Knoten in der Brust	214	64,8 %	140	70,0 %
davon indolent	179	54,2 %	111	55,5 %
dolent	35	10,6 %	29	14,5 %

Tab. 21 Anlässe für die Entdeckung des Mammakarzinoms

Anlaß, der zur Entdeckung des Mamma-Ca führte	Pat.zahl	in %
1. Vom Pat. getasteter Tumor ("Knoten in der Brust")	209	63,3
2. Sichtbarer Befund führte Pat. zum Arzt [†])	64	19,4
3. Ärztlicher Untersu- chungsbefund	26	7,9
4. Schmerzen, Druck- und Span- nungsgefühl in der Brust führten Pat. zum Arzt	19	5,6
5. Gewichtsverlust, schlechter AZ (Tumorkachexie)	12	3,6

[†]) s. Tab. 22

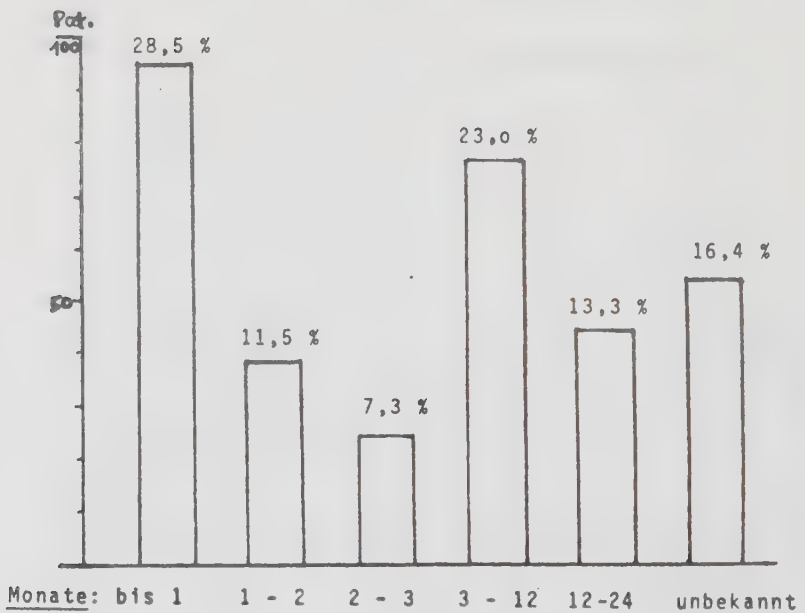
Tab. 22 Sichtbare Befunde an der Brust, die die Patientin zum Arzt führten bzw. von seiten des Arztes die Entdeckung des Mammakarzinoms bewirkten

	<u>Pat.zahl</u>
1. Veränderungen der Mamille (Einziehung) und Hautveränderungen (Orangenhaut)	35
2. Schwellung der Brust	14
3. Ulzerationen bzw. ulcerierter Tumor	14
4. Blutige Sekretion aus der Mamille	11
5. Nässende und ekzematöse Veränderungen	10
6. Nicht blutige Absonderungen aus der Mamille	6
Insgesamt	90

Tab. 23 Anamnesedauer

<u>Anamnesedauer</u>	<u>Eigene Erhebungen</u>		<u>HERNÁNDEZ-RICHTER</u>	
	<u>Pat.zahl</u>	<u>in %</u>	<u>Pat.zahl</u>	<u>in %</u>
bis 1 Monat	94	28,5	76	19,3
1 - 2 Monate	38	11,5	45	11,4
2 - 3 Monate	24	7,3	34	8,6
3 - 12 Monate	76	23,0	135	34,3
12 - 24 Monate	44	13,3	43	10,9
unbekannt	54	16,4	61	15,5
Pat.zahl insgesamt	330	100,0	394	100,0

Tab. 24 Anamnesedauer bzw. Latenzzeit bei 330 ausgewerteten
Patientinnen mit Mammakarzinom



Tab. 25 Seitenlokalisation beim Mammakarzinom

<u>Lokalisation</u>	<u>Eigene Erhebungen</u>		<u>Dänische Studie 1943 - 72</u>			
	<u>Pat.zahl</u>	<u>in %</u>	<u>Frauen</u>		<u>Männer</u>	
			<u>Anzahl</u>	<u>in %</u>	<u>Anzahl</u>	<u>in %</u>
Linke Mamma	174	52,7	21 220	50,0	174	50,7
Rechte Mamma	151	45,8	19 451	45,8	156	45,5
Bilateral	5	1,5	630	1,5	4	1,2
Nicht spezifi- ziert	-	-	1 158	2,7	9	2,6
Insgesamt	330		42 459		343	
<u>Links/Rechts-Verhältnis: 1,15</u>			<u>1,09</u>		<u>1,12</u>	

Tab. 26 Tumorlokalisation (Lokalisationsfrequenz)

<u>Lokalisation</u>	<u>Eigene Erhebungen</u>		<u>REIFFER- SCHEID</u>	<u>DONEGAN</u>	<u>DOLFF u. LENZ</u>
	<u>Pat.zahl</u>	<u>in %</u>			
Oberer äußerer Quadrant	140	42,4 %	45 %	49 %	58 %
Unterer äußerer Quadrant	35	10,6 %	10 %	12 %	12 %
Oberer innerer Quadrant	34	10,3 %	15 %	16 %	12 %
Unterer innerer Quadrant	11	3,3 %	5 %	6 %	3 %
Zentraler Sitz (Mamille)	53	16,1 %	25 %	17 %	15 %
Diffus - große Ausdehnung	38	11,5 %	-	-	-
Lokoregionales Rezidiv	14	4,3 %	-	-	-
Ungenaue Angaben	5	1,5 %	-	-	-
	330	100,0 %			

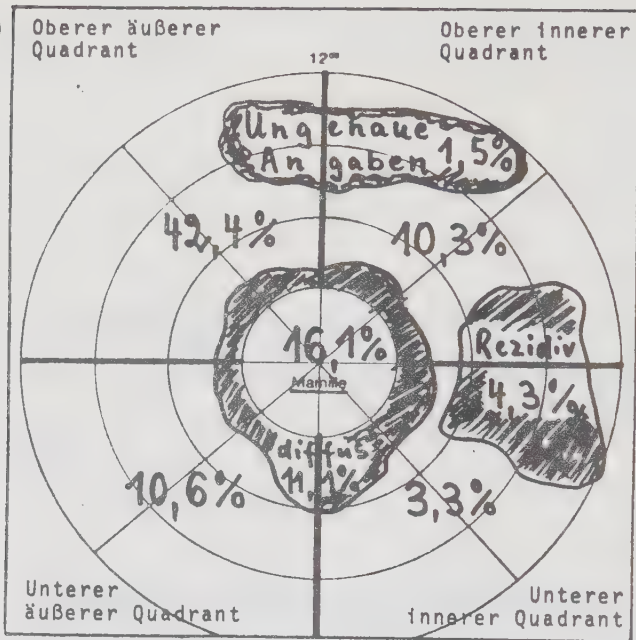
Tab. 27

Lokalisationsfrequenz von Mammakarzinomen

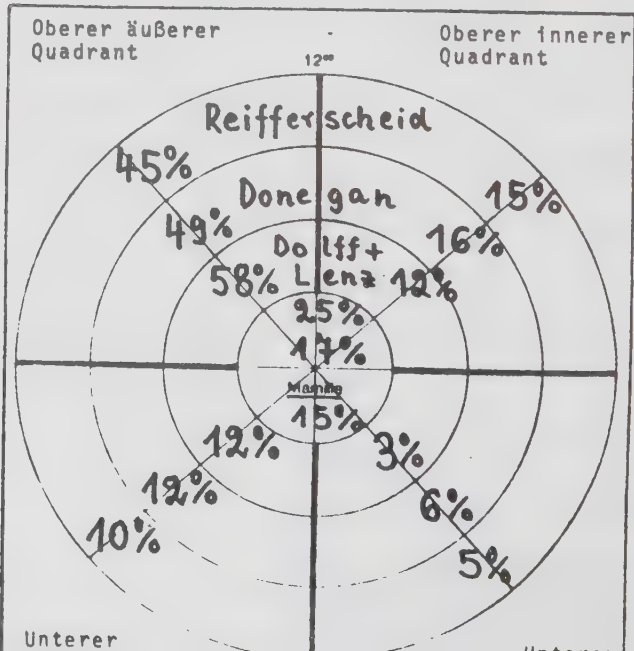
a. Eigene Erhebungen (330 Patientinnen)

b. Mitteilungen von REIFFERSCHIED, DONEGAN, DOLFF u. LENZ

a.)



b.)



Tab. 28 Tumorlokalisation (4 Quadranten und zentraler Sitz)

Lokalisation	Eigene Erhebungen Pat.zahl	in %	REIFFER- SCHEID	DONEGAN	DOLFF u. LENZ
Oberer äußerer Quadrant	140	51,3 %	45 %	49 %	58 %
Unterer äußerer Quadrant	35	12,8 %	10 %	12 %	12 %
Oberer innerer Quadrant	34	12,5 %	15 %	16 %	12 %
Unterer innerer Quadrant	11	4,0 %	5 %	6 %	3 %
Zentraler Sitz (Mamille)	53	19,4 %	25 %	17 %	15 %
	273	100,0 %			

Tab. 29 Direkte und indirekte apparative Untersuchungsmethoden
(Häufigkeit ihres Einsatzes bei 330 Pat. mit Mamma-Ca)

	Pat.zahl	in %
1. Mammographie	223	67,6
2. Probeexzision	49	14,8
3. Mammographie + Probeexzision	23	7,0
4. Thermographie	6	1,8
5. Zytologische Unter- suchung von Mamma- sekret	1	0,3
6. Keine Angaben	32	9,7

Tab. 30 Histologie

	Pat.	in %	DOLD und SACK in %
1. <u>Nicht infiltrierende Duktuskarzinome</u>	26	7,9	0,4
a) papillär			
b) kribriform			
c) solide (Komedo-Ca)			
2. <u>Infiltrierende Karzinome</u>			
a) differenziert: tubuloazinös, papillär	12	3,7	11,3
b) undifferenziert oder atypisch	24	7,3	16,7
c) polymorph (mit szirrhöser, solider, tubulärer und trabekulärer Struktur)	232	70,3	58,8
3. <u>Sonderformen</u>			
a) lobuläres oder alveoläres Karzinom	14	4,2	6,6
b) mukoides (kolloides) Karzinom	4	1,2	0,4
c) apokrines Schweißdrüsen-Karzinom	-	-	-
d) Plattenepithel-Karzinom	1	0,3	0,4
e) medulläres Karzinom	13	3,9	3,0
f) PAGET-Karzinom	4	1,2	2,4
	330	100,0 %	100,0 %

Tab. 31 Stadienverteilung bei 330 Patientinnen mit Brustkrebs
(Einteilung nach STEINTHAL und nach dem TNM-System)

Stadium	Pat.zahl	in %
I	127	38,5
II	53	16,1
III	83	25,1
IV	67	20,3
Insgesamt	330	100,0

Tab. 32 Chirurgische Therapie

	(Pat.	in %)	Pat.	in %
<u>Radikale Mastektomie</u>			278	84,3
- mit Nachbestrahlung	245	88,1		(74,3)
- ohne Nachbestrahlung	33	11,9		(10,0)
<u>Einfache Mastektomie</u>			37	11,2
- mit Nachbestrahlung	26	70,3		(7,9)
- ohne Nachbestrahlung	11	29,7		(3,3)
<u>Gesamtzahl operierter Patientinnen:</u>			315	95,5 %
<u>Kein operativer Eingriff</u>			15	4,5 %
<u>Insgesamt</u>			330	100,0 %

Tab. 33 Strahlentherapie

	(Pat.	in %)	Pat.	in %
<u>Postoperative Bestrahlung</u>	271	86,0	271	82,1
<u>Keine postop. Bestrahlung</u>	44	14,0		
Gründe:				
- günstiger Ausgangsbefund	(10)			
- hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand	(13)			
- Ablehnung durch die Patientin	(8)			
- palliative Hormon- und/oder Chemotherapie	(7)			
- unbekannt	(6)			
<u>Palliativ-Bestrahlung</u>			10	3,0
<u>Radiomenolyse (Röntgenkastration)</u>			18	5,5
<u>Gesamtzahl bestrahlter Patientinnen:</u>			299	90,6 %
<u>Keine Strahlentherapie</u>			31	9,4 %
<u>Insgesamt</u>			330	100,0 %

Tab. 34 Ablative Hormontherapie bei 36 Patientinnen
mit metastasiertem Mammakarzinom

Endokrin-ablatives Verfahren	Pat.zahl	in %
Ovarektomie bds. (Operative Kastration)	16	5,0 %
Radiomenolyse (Röntgenkastration)	18	5,6 %
Bilaterale Adrenalektomie	--	--
Hypophysektomie	2	0,6 %

Tab. 35 Additive Hormontherapie bei 42 Patientinnen
mit metastasiertem Mammakarzinom

Hormongruppe	Substanz	Präparat	Pat.zahl
<u>Östrogene</u>	Ethinyl- estradiol	Progynon M ^R	7
<u>Gestagene</u>	Medroxyproge- steronazetat	Clinovir ^R Farlutal ^R	-
<u>Androgene</u>	Drostanolon	Masterid ^R	12
	Testosteron- propionat	Testoviron ^R	19
<u>Anabolika</u>	Methandro- stenolon	Dianabol ^R	1
	Nandrolon- decanoat	Deca-Durabolin ^R	2
	Metenolon- acetat	Primobolan ^R	1
<u>Antiöstrogene</u>	Tamoxifen	Nolvadex ^R	-

Tab. 36 Zytostatische Chemotherapie des Mammakarzinoms
- Monotherapie bei 57 Patientinnen -

<u>Substanz</u>	<u>Präparat</u>	<u>Pat.zahl[†]</u>	<u>Ansprech- rate in % n. CARTER</u>
Cyclophosphamid	Endoxan ^R	23 (4)	34 %
5-Fluoruracil	Fluoro-uracil ^R	- (1)	26 %
Methotrexat	Methotrexat ^R	- (2)	34 %
Vincristinsulfat	Vincristin ^R	- (1)	21 %
Adriamycin	Adriblastin ^R	2 (-)	43 %
Mitopodozid	Proresid ^R	3 (1)	
Bleomycin	Bleomycinum ^R	1 (-)	
Triaziquon	Trenimon ^R	8 (1)	
SPI/SPG		19 (2)	
ASTA 4820		1 (-)	
Insgesamt		57 (12)	

[†]) In Klammern: Häufigkeit des Einsatzes der betreffenden Zytostatika im Rahmen der Polychemotherapie bei 5 Patientinnen (Tab. 37)

Tab. 37 Zytostatische Chemotherapie des Mammakarzinoms
- Polychemotherapie bei 5 Patientinnen -

Zytostatika-Kombinationen:

1. Masterid^R + Proresid^R
2. Endoxan^R + SPG
3. Trenimon^R + Endoxan^R + SPG
4. Masterid^R + Endoxan^R + Methotrexat^R
5. Fluoro-uracil^R + Endoxan^R + Methotrexat^R + Vincristin^R

Tab. 38 Häufigkeit und Lokalisation postoperativ aufgetretener
Rezidive bei 270 Patientinnen mit Mammakarzinom
innen 5 Jahren nach Beginn der Primärtherapie

Lokalisation der Metastasierung	Pat. zahl	in %	Prozent-Anteil des Metastasentyps
<u>Patientinnen mit Metastasen</u>	160	59,3 %	
davon:			
Lokoregional	36	13,3 %	22,5 %
Skelett	33	12,2 %	20,6 %
Viszeral	32	11,9	20,0 %
Multipel	59	21,9 %	36,9 %
<u>Patientinnen ohne Metastasen</u>	110	40,7 %	--
Insgesamt	270	100,0 %	

Tab. 39 5-Jahre-Oberlebensrate von 254 Patientinnen
mit Mammakarzinom

Stadium	Pat. zahl	in %	5-Jahre-Oberlebensrate Pat.zahl	in %	Verstorben Pat.	in %	5-Jahresrate DOLD und SACK
I	92	36,2	78	84,8	14	15,2	85 %
II	36	14,2	21	58,3	15	41,7	75 %
III	67	26,4	21	31,3	46	68,7	35 %
IV	59	23,2	3	5,1	56	94,9	10 %
Insgesamt	254	100,0 %	123	Ø 48,4 %	131	51,6 %	50 %

Tab. 40 5-Jahre-Überlebensrate (in %) der Gesamtkollektive von Patientinnen mit Mammakarzinom verschiedener Autoren⁺), verglichen mit eigenen Erhebungen

<u>Autoren</u>	<u>Pat. zahl</u>	<u>Alle Stadien in %</u>	<u>Methode</u>
KAAE u. JOHANSEN (1974)	331	66	Operation nach McWHIRTER und Nachbestrahlung
	335	67	Erweiterte Radikal-OP ohne Nachbestrahlung
BECKER (1970)	1320	57,5	Radikal-OP und Tele- kobaltnachbestrahlung
ENGELSTAD (1963)	772	64	Typische Radikal-OP mit intensiver Nachbestrahlung
HAAGENSEN (1963)	495	59	Typische Radikal-OP
KREBS (1975)	366	54	Mammaamputation und Axillarausräumung
PASSAU (1977)	1009	57	Ablatio und Co.-Nach- bestrahlung
		58	Vorbestrahlung, Ablatio und Co.-Nachbestrahlung
<u>Eigene Erhebungen</u> <u>Chir. Univ.-Klinik</u> <u>Mainz (1975)</u>	254	48,4	Typische Radikal-OP mit Nachbestrahlung

⁺) nach H. LINDER, H. GHFIRTNER, A. BREIT u. F. SCHEDEL

Tab. 41 5-Jahre-Oberlebensrate (in %) von Patientinnen mit Mammakarzinom, aufgeschlüsselt nach den vier Stadien bei verschiedenen Autoren⁺).
verglichen mit eigenen Erhebungen

<u>Autoren</u>	<u>5-Jahre-Oberlebensrate in %</u>				<u>Methode</u>
	Stad. I	II	III	IV	
HEINZE u. FEIL (1970)	83,4	66,6	31,2	12,5	Ablatio und Co.-Nachbestrahlung
BRINKLEY und HYBITTLE (1977)	74,2	45,2			Ablatio und Nachbestrahlung
RISSANEN (1969)	80,4	57,2	32,9	2,2	Ablatio und konvent. Nachbestrahlung
KAMMERHUBER et al. (1973)	87,7	65,6			
Mc WHIRTER (1972)	72	58	37		Einfache Mastektomie u. Nachbestrahlung
AMIRFALLA et al. (1972)	75	36,2			Prae- u. postop. konvent. Bestrahlung
PASSAU (1977)	82,1	60,3	42,2	0	Vorbestr., Ablatio, Nachbestrahlung
	80,1	56,1	39,9	0	Ablatio u. Nachbestrahlung (Co 60)
Eigene Erhebungen Chirurg. Univ.-Klinik Mainz (1975)	84,8	58,3	31,3	5,1	Typische Radikal-OP mit Nachbestrahlung

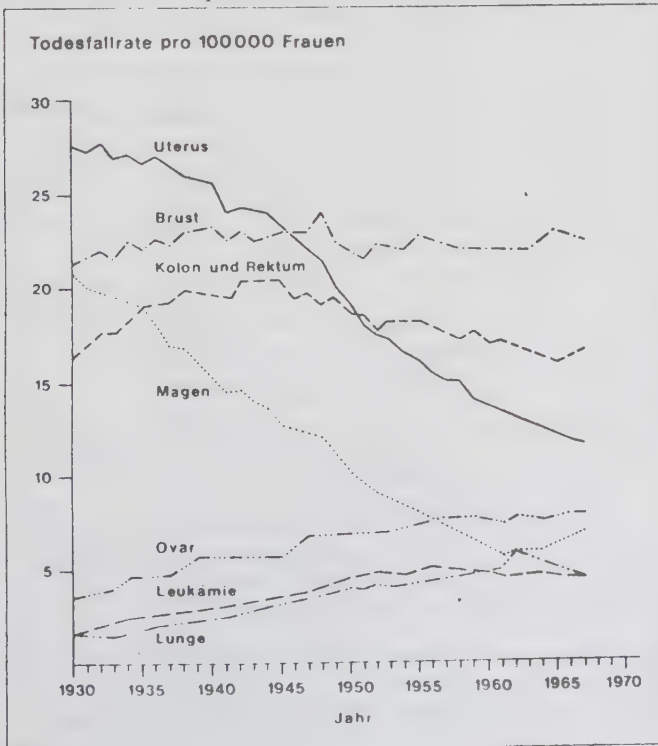
⁺) nach H. LINDER, H. GFIRTNER, A. BREIT u. F. SCHEDEL

Tab. 42 Behandlungsmaßnahmen bei 11 Patienten mit Mammakarzinom⁺

Therapiemaßnahme	Pat.zahl
Mastektomie	11
Postoperative Bestrahlung	6
Orchiektomie bds.	2
Hormontherapie	4
Androgene	2
Östrogene	2
Zytostatika (Endoxan ^R)	2

⁺) Mastektomie und Strahlentherapie wurden bereits in den Tab. 32 und 33 berücksichtigt

Tab. 43 Mortalitätsraten bei 7 Krebslokalisationen in der Zeit von 1930 bis 1966 (nach US Public Health Service US Government Printing Office. Washington 1934 - 1968)



VII. LITERATURVERZEICHNIS

- ALBERT, S., Recent trends in the treatment of primary
u. Mitarb. breast cancer
 Cancer (Philad.) 41 (1978) 399
- AMALRIC, R., Kurative Cäsium-137-Teletherapie des Brust-
SPITALIER, J.M. krebsses. Erste 5-Jahres-Ergebnisse
 Strahlentherapie 145 (1973) 513
- ANSCHOTZ, W. zit. n. HERNANDEZ-RICHTER
- ARCARY, F.A., Breast masses, accuracy of clinical diagnosis
WILSON, G.S. zit. n. BJURSTAM
- ATKINS, H., Treatment of early breast cancer; a report
HAYWARD, J.L., after ten years of a clinical trial
KLUGMAN, D.J., Brit. med. J. (1972/2) 423
WAYTE, A.B.
- BÄSSLER, R. Morphologie von prämaligen und malignen
 Tumoren in der Mamma
 Therapiewoche 30 (1980) 4145
- BAKER, R.R. Early detection of breast cancer
 Int. Breast Cancer Conference, Lucerne 1976
- BARTH, V. Atlas der Brustdrüsenerkrankungen
 Enke-Verlag, Stuttgart 1977
- BARTH, V. Sinn und Unsinn radiologischer Untersuchungen
 der Mamma
 Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 3
- BARTH, V. Brustdrüse. Röntgen, Band V,
 hrsg. v. W. Frommhold
 Thieme-Verlag, Stuttgart 1979
- BEATSON, G.T. Of the treatment of inoperable cases of
 carcinoma of the mamma: suggestions for
 a new method with illustrative cases
 Lancet 1896/II, 104
- BELLER, F.K., Operative Behandlung des Mammakarzinoms
MÜHLEN, K. - derzeitiger Stand und Problematik
 Med. Welt 29 (1978) 77
- BERG, J.W., A late look at the safety of aspiration
ROBBINS, G.F. biopsy
 Cancer (Philad.) 15 (1962) 826

- BERNDT, H.,
LANDMANN, R. Zwei epidemiologische Typen des Mammakarzinoms
Arch. Geschwulstforsch. 33 (1969) 157
- BETZLER, M.,
SCHLAG, P.,
SCHREML, W.,
HERFARTH, CH. Mammakarzinom
Stadieneinteilung - Therapie und Nachsorge
Med. Klin. 73 (1978) 633
- BINDEWALD, H.,
GEIER, G.,
SCHLAG, P. Zur Wertigkeit der Tripeldiagnostik für die
chirurgische Therapie des Mammakarzinoms
Chirurg 48 (1977) 531
- BJURSTAM, N. Diagnosis of Breast Carcinoma
Karger-Verlag, Basel 1974
- BONADONNA, G.,
BRAMBILLA, C.,
DE LENA, M.,
VERONESI, U. Controlled study with multiple drug combi-
nation in advanced breast cancer
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. & Amer. Soc.
clin. Oncol. 15, 176 Abstr. 768 (1974)
- BONADONNA, G.,
ROSSI, A.,
VALAGUSSA, P.,
BANFI, A.,
VERONESI, U. The CMF program for operable breast cancer
with positive axillary nodes
Cancer (Philad.) 39 (1977) 904
- BRUCE, J.,
CARTER, C.D.,
FRASER, J. Patterns of recurrent disease in breast cancer
Lancet 1970/1, 433
- BRUNNER, K.W. Erfahrungen mit einer zytostatischen
Kombinationstherapie beim hormonresistenten
metastasierenden Mammakarzinom
Schweiz. med. Wschr. 99 (1969) 1298
- BRUNNER, K.W. Internistische Behandlung des metastasie-
renden Mammakarzinoms
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 1406
- BRUNNER, K.W.,
NAGEL, G.A. Internistische Krebstherapie
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York 1976
- BULBROOK, R.D. Abnormal excretion of urinary steroids
by women with early breast cancer
Lancet 1962/II, 1238
- CALLIES, R. Zur Frühdiagnostik des Mammakarzinoms
Med. Welt 30 (1979) 1540
- CARTER, S.K. Chemotherapy of breast cancer: current status.
In: Breast Cancer, hrsg. v. J.C. Heuson,
W.H. Mattheiem, M. Rozenzweig
Raven, New York 1976 (S. 193)

- CHRICHTOW, R.W. Carcinoma of the male breast
Surg. Gynec. Obstet. 134 (1972) 1011
- CLEMMESSEN, J. Epidemiologie des Brustkrebses
In: Behandlung und Nachbehandlung des
Mammakarzinoms, hrsg. v. D. Schmähl
Thieme-Verlag, Stuttgart 1978 (S. 1)
- COLE, M.P. Brit. J. Surg. 51 (1964) 216
zit. n. SCHEURLLEN
- COOPER, R.G. Combination chemotherapy in hormone
resistenz breast cancer
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 10, 15,
Abstr. 75 (1969)
- CRILE, G. Wieviel Chirurgie beim Mammacarcinom ?
Medizin 16 (1973) 9
- CUTLER, S.J. Clinical Evaluations of Breast Cancer
hrsg. v. J.L. Hayward, R.D. Bulbrook
Academic Press, New York 1966
- DAHL-IVERSEN, E., Radical mastectomy with parasternal and
TOBIASSEN, T. supraclavicular dissection for mammary
carcinoma
Ann. Surg. 157 (1963) 170
- DAO, D.L., Incidence of pulmonary and skin metastases
KOVARIC, J. in woman with breast cancer who received
postoperative irradiation
Surgery 52 (1962) 203
- DENCK, H. Behandlungskonzepte beim Mammakarzinom
Monatsk. ärztl. Fortbildg. 29 (1979) 613
- DI MAGGIO, C., Etude diaphanoscopique du sein.
DI BELLO, A.,
PESCARINI, L., Senologia 2 (1976) 21
DUS, R.,
RICCI, A.
- DOLD, U.W., Praktische Tumorthherapie
SACK, H. Thieme-Verlag, Stuttgart 1975
- DOLFF, J.J.C., Klinik und Prognose des operierten
LENZ, W. und nachbestrahlten Mammakarzinoms
MÜnch. med. Wschr. 115 (1973) 174
- EGAN, R.L. Contributions of mammography in the detection
of early breast cancer
Cancer (Philad.) 28 (1971) 1555

- DONEGAN, W.L. Staging and end results
In: Cancer of the breast, hrsg. v. J. Spratt,
W. Donegan
Saunders, Philadelphia 1967 (S. 117)
- DURST, J.,
GEISBE, H.,
KOSLOWSKI, L. Zur Indikation und Technik der einge-
schränkten Mammakarzinom-Operation
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1462
- FISHER, B.,
u. Mitarb. Cancer of the breast: size of neoplasma
and prognosis
Cancer (Philad.) 24 (1969) 1071
- FISHER, B. The surgical dilemma in the primary therapy
of invasive breast cancer: a critical
appraisal
Year book medical, Chicago 1970
- FISHER, B.,
u. Mitarb. Postoperative radiotherapy in the treatment
of breast cancer: results of the NSABP
clinical trial
Ann. Surg. 172 (1970) 711
- FISHER, B. Cooperative clinical trials in primary
breast cancer: a critical appraisal
Cancer (Philad.) 31 (1973) 1271
- FISHER, B.,
u. Mitarb. Ten year follow-up of breast cancer patients
in a cooperative clinical trial evaluating
surgical adjuvant chemotherapy
Surg. Gynec. Obstet. 140 (1975) 528
- FISHER, B.,
WOLMARK, N. Systematic adjuvant (combined modality)
therapy in the treatment of primary breast
cancer. In: Breast Cancer, Bd. I, hrsg.
v. W. L. McGUIRE
Churchill-Livingstone, Edinburgh 1977 (S. 125)
- FISHER, B.,
u. Mitarb. Comparison of radical mastectomy with
alternative treatment for preliminary breast
cancer. A first report of results from a
prosepective randomized clinical trial
Cancer (Philad.) 39 (1977) 2827
- FLETCHER, G.H.,
MONTAGUE, E.,
NELSON, A.J. Combination of conservative surgery and
irradiation for cancer of the breast
Amer. J. Roentgenol. 126 (1976) 216
- FRIEDBERG, V. Die operative Therapie bei Kleinst-
karzinomen der Mamma
Therapiewoche 30 (1980) 4162

- FRISCHBIER, H.-J., Frühdiagnostik des Mammakarzinoms
LOHBECK, H.U. Thieme-Verlag, Stuttgart 1977
- GALLMEIER, W.M., Die Chemotherapie des metastasierenden
BRUNTSCH, U., Mammakarzinoms
SCHMIDT, C.G. Med. Welt 27 (1976) 1042
- GELINSKY, P., Die röntgenologische Diagnostik
HIRCHE, U., des Mammakarzinoms
KOSIN, D. Chirurg 46 (1975) 541
- GERSHON-COHEN, J., The diagnostic problems of isolated,
SCHORR, S. circumscribed breast tumors
Amer. J. Roentgenol. 106 (1969) 863
- GERSHON-COHEN, J. Atlas of Mammography
Springer-Verlag, Berlin 1970
- GIESELER, H. Therapie des Mammakarzinoms aus chirurg-
 ischer Sicht
17. Seminar für ärztl. Fortbildg.,
Westerland/Sylt, 6. bis 20. Juni 1976.
Banaschewski-Verlag, München 1977 (S. 35)
- GROS, C.M., Diaphanologie mammaire
QUENNEVILLE, Y., J. Radiol. Electrol. 53 (1972) 297
HUMMEL, Y.
- GROSS, F. In memoriam C. STEINTHAL, seiner Stadien-
 einteilung des Brustkrebses
Arztebl. Bad.-Würtbg. 12 (1977) 905
- GRUNDMANN, E. Zum heutigen Stand der Krebsforschung
Monatsk. ärztl. Fortbildg. 27 (1977) 218
- GSCHNITZER, F. Vor- und Nachteile einer stadiengerechten
 Chirurgie
Therapiewoche 26 (1976) 6720
- GSCHNITZER, F. Therapie des Mammakarzinoms
Monatsk. ärztl. Fortbildg. 27 (1977) 449
- HAAGENSEN, C.D. Treatment of early mammary carcinoma.
 Cooperated international study
Ann. Surg. 170 (1969) 875
- HAAGENSEN, C.D., Metastasis of carcinoma of the breast to th
u. Mitarb. periphery of the regional lymph node filter
Ann. Surg. 169 (1969) 174

- HAAGENSEN, C.D. Diseases of the Breast
Saunders, Philadelphia 1971
- HALSTED, W.S. The results of operations for the cure
of cancer of the breast performed at the
Johns Hopkins Hospital from June, 1889,
to January, 1894
Ann. Surg. 20 (1894) 497
- HALSTED, W.S. The results of radical operations
for the cure of carcinoma of the breast
Ann. Surg. 46 (1907) 1
- HARBORT, G. Gefahren der Feinnadelbiopsie und
Punktionszytologie in der vorklinischen
Diagnostik des Mammakarzinoms
Frauenarzt 6 (1976) 450
- HARTENSTEIN, R., Internistische Therapie des metastasie-
EHRHART, H., rendenden Mammakarzinoms
PAPPE, W. Fortschr. Med. 95 (1977) 1305
- HARTENSTEIN, R., Die Chemotherapie des inoperablen
EHRHART, E. Mammakarzinoms
In: Behandlung und Nachbehandlung des
Mammakarzinoms, hrsg. v. D. Schmähl
Thieme-Verlag, Stuttgart 1978 (S. 164)
- HERMANEK, P. "Grading" und "Staging". Bedeutung für
die klinische Onkologie
Fortschr. Med. 96 (1978) 495
- HERNANDEZ-RICHTER, H.J., Zur Diagnostik und Klinik
PÜSCHL, M., des Mammakarzinoms
WUPPERMANN, TH. Münch. med. Wschr. 113 (1971) 507
- HEUSS, K., Messungen der Oberflächendosis bei Auf-
HOEFFKEN, W., nahmen mit Spezialmammographiegeräten
Fortschr. Röntgenstr. 117 (1972) 669
- HOEFFKEN, W., Die Diagnostik der Mammazysten durch
HINTZEN, C. Mammographie und Pneumozystographie
Fortschr. Röntgenstr. 112 (1970) 9
- HOEFFKEN, W., Röntgenuntersuchung der Brust
LANYI, M. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
- HOEFFKEN, W. Radiologische Frühdiagnostik des
Mamma-Karzinoms
Monatsk. ärztl. Fortbildg. 27 (1977) 178

- HOEFFKEN, W. Strahlenrisiken bei Mammographie unbewiesen
Der dtsch. Arzt 2/1980, 29
- HOPPE, J.R. Mammographie und Thermographie in der Früherkennung des Mammakarzinoms
Med. Welt 27 (1976) 1017
- HOPPE, J.R. Früherkennung des Mammakarzinoms
Therapiewoche 30 (1980) 4132
- ISARD, H.J.,
OSTRUM, B.J. Breast thermography - the mammatherm
Radiol. Chin. N. Amer. 12 (1974) 167
- JACOBS, K.-F. Die subkutane Mastektomie -
Technik und Möglichkeiten
Klinikerzt 6 (1977) 595
- JONES, S.E.,
DURIE, B.G.M.,
SALMON, S.E. Combination Chemotherapy with adriamycin
and cyclophosphamide for advanced breast
cancer
Cancer (Philad.) 36 (1975) 90
- JUDMAIER zit. n. BARTH
- JONGLING, O. zit. n. HERNANDEZ-RICHTER
- JUNGI, W.F.,
SENN, H.J. Prognoseverbesserung durch adjuvante
postoperative Chemotherapie des
operierten Mammakarzinoms
In: Behandlung und Nachbehandlung des
Mammakarzinoms, hrsg. v. D. Schmäh
Thieme-Verlag, Stuttgart 1978 (S. 155)
- KAAE, S.,
JOHANSEN, H. Breast cancer. Five year results two
random series of simple mastectomy with
postoperative irradiation versus extended
radical mastectomy
Amer. J. Roentgenol. 87 (1962) 82
- KAAE, S.,
JOHANSEN, H. Simple mastectomy plus postoperative
irradiation by the method of McWHIRTER
for mammary carcinoma
Ann. Surg. 170 (1969) 895
- KARCHER, K.H. Postoperative Strahlentherapie des
Mammakarzinoms
In: Behandlung und Nachbehandlung des
Mammakarzinoms, hrsg. v. D. Schmäh
Thieme-Verlag, Stuttgart 1978 (S. 80)

- KARL, H.J. Neue Aspekte bei der Hormontherapie des metastasierenden Mammakarzinoms
pro medico 46 (1977) 73
- KARSELL, PH.,R. Computericed tomographic mammography
Nat. Cancer Inst. Intercom. 5 (1976) 8
- KAUFMANN, M.,
KUBLI, F.,
DRINGS, P.,
LAMMERS, G. Zur adjuvanten (prophylaktischen) post-operativen Chemotherapie beim Mammakarzinom
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 1881
- KENZLE zit. n. RICHTER, B. u. L. RAUSCH
- KESSLER, E. Stillen und Brustkrebs
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 639
- KESSLER, E. Das Mammakarzinom heute
Arztebl. Rheinld.-Pfalz 1/1974, 30
- KIANG, D.T.,
KENNEDY, B.J. Estrogen receptor assay in differential diagnosis of adenocarcinomas
J. Amer. med. Ass. 238 (1977) 32
- KINDERMANN, G.,
OBER, K.G. Radikalitätseinschränkungen bei der chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms
In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms, hrsg. v. D. Schmähl
Thieme-Verlag, Stuttgart 1978 (S. 104)
- KOBAYASHI, T. Differential diagnosis of breast tumors. The sensitivity graded method of ultrasonotomography and clinical evaluation of its diagnostic accuracy
Cancer (Philad.) 33 (1974) 940
- KÜBBERLING, J. Interne Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms
Internist. Welt 2 (1978) 51
- KREUZER, G.,
BOQUOI, E. Die Tripeldiagnostik gut- und bösartiger Mammatumoren
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 278
- KROKOWSKI, E. Programmiert die Tumorthherapie auch ihren Mißerfolg?
Strahlentherapie 154 (1978) 147
- KOSLOWSKI, E. Befindet sich die kurative Krebstherapie in einer Sackgasse?
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 326

- LACOUR, J.,
u. Mitarb. Radical mastectomy versus radical mastectomy
plus internal mammary dissection
Cancer (Philad.) 37 (1976) 206
- LEONHARDT, A., Grundlagen und Praxis der Mammakarzinom-
Nachsorge
Monatsk. ärztl. Fortbildg. 27 (1977) 271
- LEVIN, L.M.,
SHEEHE, P.R.,
GRAHAM, S.,
GLIDEWELL, O. Lactation and menstrual functions as related
to cancer of the breast
Am. J. Public Health 54 (1964) 580
- LEVIN, M.L.,
THOMAS, D.B. The epidemiology of breast cancer.
In: Breast Cancer, hrsg. v. A.C.W. Montague,
G.L. Stonesifer and E.F. Lewison
Alan R. Liss., Inc. New York 1977
- LINDER, F. Die operative Behandlung des Brustkrebses,
Möglichkeiten und Grenzen
In: Behandlung und Nachbehandlung des Mamma-
karzinoms, hrsg. v. D. Schmähel
Thieme-Verlag, Stuttgart 1978 (S. 94)
- LISSNER, J.,
KESSLER, M. Ärztliche Überlegungen bei der Behandlung
des metastasierten Mammakarzinoms
MÜnch. med. Wschr. 117 (1975) 1233
- MAASS, H. Epidemiologie und Klinik des Mammakarzinoms
Dtsch. Ärztebl. 68 (1971) 3002
- MAASS, H. Endokrine Therapie des metastasierten
Mammakarzinoms
Monatsk. ärztl. Fortbildg. 29 (1979) 620
- MAASS, H. Epidemiologie u. Risikof. des Mammakarzinoms
Therapiewoche 30 (1980) 4127
- MCDIVITT, R.W.,
STEWART, F.W.,
BERG, J.W. Tumors of the Breast
Armed Forces Institute of Pathology,
Washington, 1968
- MCDONALD, I. The natural history of mammary carcinoma
Amer. J. Surg. 111 (1966) 435
- MCGUIRE, W.L.,
HORWITZ, K.B.,
PEARSON, O.H.,
SEGALOFF, A. Current status of estrogen and progesterone
receptors in breast cancer
Cancer (Philad.) 39 (1977) 2934

- McWHIRTER, R. Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des Brustkrebses
Strahlentherapie 102 (1957) 456
- MALINIAC, J.W. Breast deformities and their repair
Grune & Stratton, New York 1950
- MARGOTTINI, M. Oncologia 23 (1949) 70
zit. n. BELLER u. MÜHLEN
- MARSHALL, K.A.,
REDEFERN, A.,
CADDY, B. Local recurrence of carcinoma of the breast
Surg. Gynec. Obstet. 139 (1974) 406
- MELCHERT, F. Solide Tumoren - Neue Möglichkeiten der
Chemotherapie: Das Mammacarcinom
Fortbildungstagung der Akademie für ärztliche Fortbildung in Rheinland-Pfalz und des Tumorzentrums Mainz in Mainz am 20. September 1978
- MELCHERT, F. Mamma-Karzinom
Welche Nachbehandlung ist sinnvoll ?
Medical Tribune Nr. 42/1979, 59
- MENGES, V. Wert und Strahlenrisiko mammographischer Untersuchungen
Dtsch. Ärztebl. 74 (1977) 2855
- METTLER, F.A.FR. Breast neoplasms in women treated with X-rays for acute postpartum mastitis. A pilot study
J. nat. Cancer Inst. 43 (1969) 803
- MEURET, G. Mammakarzinom. Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Komplikationen, Rehabilitation
Thieme-Verlag, Stuttgart 1980
- MEYER, W. M. Rec. 46 (1894) 746
zit. n. BELLER u. MÜHLEN
- MOSKOWITZ, M.,
GARTSIDE, P.,
GARDELLA, L.,
GROOT, J. de,
GUENTHER, D. The breast cancer screening controversy: A perspective
Amer. J. Roentgenol. 129 (1977) 537
- NAGEL, G. Kontroversen um die Therapie des Mamma-Ca
Praxis 63 (1974) 87

- NOWAKOWSKI, H. Zur Hormontherapie des Mammakarzinoms
In: Behandlung und Nachbehandlung des
Mammakarzinoms, hrsg. v. D. Schmähle
Thieme-Verlag, Stuttgart 1978 (S. 174)
- OTT, G.,
NURI, M.,
BRECHMANN, W.,
CLORIUS, R. Behandlungsrichtlinien bei Rezidiven von
Brustkrebs.
In: Diagnostische und therapeutische
Fortschritte in der Krebschirurgie.
Hrsg. v. F. Linder, G. Ott, H. Rudolph
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
1971 (S. 148)
- PAPAIIOANNOU, A.N. The etiology of human breast cancer.
Endocrine, genetic, viral, immunologic
and other considerations
Springer-Verlag, Berlin 1974
- PATEY, D.H.,
DYSON, W.H. The prognosis of carcinoma of the breast
in relation to the type of operation
performed
Brit. J. cancer 2 (1948) 7
- PATEY, D.H.,
NURICK, A.W. Natural history of cystic disease of
the breast treated conservatively
Brit. med. J. 1953/I, 15
- PEIPER, H.-J.,
SIEWERT, R. Stadiengerechte chirurgische Therapie
des Mammakarzinoms ?
Langenbeck's Arch. Chir. 345 (1977) 54
- PETRAKIS, N.L. Genetic factors in the etiology of
breast cancer
Cancer (Philad.) 39 (1977) 2709
- PHILIP, E.,
LEGAL, Y. Growth of 78 recurrent mammary cancers
Cancer (Philad.) 21 (1968) 46
- PLUYGERS, E. Diagnostic ultrasonore, par echographie
a et b, des affections mammaires
J. belge Radiol. 58 (1975) 15
- QUEISSER, W. Zytostatische Behandlung des
Mamma-Karzinoms
Monatsk. ärztl. Fortbildg. 30 (1980) 373
- RAMAZZINI, B. De morbis artificum
Diatriba J. Corona, Venezia 1743
- REIFFERSCHIED, M. Chirurgie
Thieme-Verlag, Stuttgart 1972

- REINHARDT, K. Die Röntgendiagnostik des Mammakarzinoms:
Die Mammaarteriographie als ergiebigste
Untersuchungsmethode
Röntgenbl. 25 (1972 a) 97
- REMÉ, H. Das Mammakarzinom
tägl. praxis 12 (1971) 87
- RICE, C.O., Adenomamectomy for benign breast lesions
STRICKLER, J.H. Surg. Gynec. Obstet. 93 (1951) 759
- RICHTER, B., Gegenüberstellung von Risiko, Kosten und
RAUSCH, L. Nutzen der Mammographie. Vortrag 17. Jahres-
tagung d. Vereinigung Deutscher Strahlen-
schutzärzte e.V., Gießen 1976
- RIMSTEN, A., Diagnostik delay in cancer of the breast
STENKVIST, B. Ann. Chir. Gynaec. Fenn 64 (1975) 353
- ROTTE, K., Hormon- und Chemotherapie des
CAFFIER, H. Mammakarzinoms
Med. Klin. 72 (1977) 1263
- ROTTER, J. Günstigere Dauererfolge durch ein ver-
bessertes Operationsverfahren des
Mammacarcinoms
Berl. klin. Wschr. 33 (1896) 69
- SACHS, H., Zur Epidemiologie des Brustdrüsenkarzinoms
MAASS, H. der Frau
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 1701
- SACHS, H., Risikofaktoren beim Brustdrüsen-Karzinom
ZIEGLER, R., der Frau
PROBST, P. Fortschr. Med. 95 (1977) 2497
- SAKKI, S. Angiography of the female breast
Ann. clin. Res. 6 (1974) 45
- SCARFF, R.W., Histological typing of breast tumors
TORLONI, H. World Health Organization, Genf 1968
- SCHAEFER, H. Sozialmedizin, ein Problem der Zukunft
Dtsch. Ärztebl. 65 (1968) 258
- SCHELLERER, W., Gibt es eine Modifikation der klassischen
SCHELLERER, K., Indikation zur Mammabiopsie ?
HERMANEK, P. Chirurg 43 (1972) 418

- SENN, E. Therapie des Mammakarzinoms.
Übersicht über den heutigen Stand
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)
64 (1975) 887
- SHAPIRO, S.,
STRAX, P.,
VENET, L. Periodic breast cancer screening in reducing
mortality from breast cancer
J. Amer. med. Ass. 215 (1971) 1777
- SIEWERT, R.,
PEIPER, H.-J. Die Wertigkeit diagnostischer Verfahren
beim Mammakarzinom
Therapiewoche 26 (1976) 6713
- SMART, C.R.,
BEAHR, O.H. Cancer (Philad.) 42 (1979) 6713
- SMITH, J.A.,
u. Mitarb. Carcinoma of the breast
Cancer (Philad.) 39 (1977) 527
- SPOHN, K.,
HÜHN, D. Gibt es eine stadiengerechte Chirurgie
des Mammakarzinoms ?
Therapiewoche 30 (1980) 4156
- STASZEWSKI, J. Age at menarche and breast cancer
Cancer Inst. 47 (1971) 935
- STEGNER, H.-E. Screening beim Mammakarzinom ?
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 1655
- STEGNER, H.-E. Indikationen zur subkutanen Mastektomie
Arch. Gynäk. 224 (1977) 302
- STEINTHAL, C. zit. n. GROSS
- STENDER, H. ST. Probleme der Strahlenbehandlung
des Mamma-Carcinoms
Radiologe 6 (1966) 1
- STJERNSWARD, J. Adjuvant radiotherapy in breast cancer
Cancer (Philad.) 39 (1977) 2846
- STOLL, P. Mamma-Karzinom
Dtsch. Ärztebl. 74 (1977) 2799
- STOLZENBACH, G.,
NOWAKOWSKI, H. Die endokrine und zytostatische Therapie
des metastasierenden Mammakarzinoms der Frau
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1477

- STRAX, P.,
VENET, L.,
SHAPIRO, S. Value of mammography in reduction of mortality from breast cancer in mass screening
Amer. J. Radiol. 117 (1973) 686
- STRAX, P. Results of mass screening for breast cancer in 50 000 examinations
Cancer (Philad.) 37 (1976) 30
- THORBAN, W. Neue Aspekte bei der operativen Behandlung des Mammakarzinoms
notabene medici 6 (1979) 1011
- TRICHOPOULOS, D.,
McMAHON, B.,
COLE, P. Menopause and breast cancer risk
J. nat. Cancer Inst. 48 (1972) 605
- UNGEHEUER, E.,
LODERS, K. Chirurgische Behandlung des Mammakarzinoms
Dtsch. Arztebl. 75 (1978) 161
- URBAN, J.A. Brit. J. Surg. 51 (1954) 209
zit. n. BELLER u. MÜHLEN
- VALAGUSSA, P.,
BONADONNA, G.,
VERONESI, U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy
Cancer (Philad.) 41 (1978) 1170
- VENET, L.,
STRAX, PH.,
VENET, W.,
SHAPIRO, S. Adequacies and inadequacies of breast examinations by physicians in mass screening
Cancer (Philad.) 28 (1971) 1546
- VOLKMANN, R.v. zit. n. THORBAN
- DE WAARD, F.,
DE LAIVE, J.E.,
VAN BAADERS, H. On the bimodal age distribution of mammary carcinoma
Brit. J. Cancer 14 (1960) 437
- DE WAARD, F.,
BAANDERS-van
HALEWIJN, E.A.,
HUIZINGA, J. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma. Evidence for the existence of 2 types of human breast cancer
Cancer (Philad.) 17 (1964) 141
- DE WAARD, F. The epidemiology of breast cancer: review and prospects
Int. J. Cancer 4 (1969) 577
- WANGENSTEEN, O.H. Surgery 41 (1957) 857
zit. n. BELLER u. MÜHLEN

- WEGENER, O.H. Fortschr. Röntgenstr. 126 (1977) 350
zit. n. CALLIES
- WEYMAR, P.,
SCHULZ, K.-D.. Zusammenarbeit von Klinik und Praxis
bei der Überwachung der chemostatischen
Therapie des metastasierenden Mamma-
karzinoms
Therapiewoche 29 (1979) 361
- WILD, J.J.,
REID, J.M. Further pilot echographic studies
on histologic structures of tumors
of living intact human breast
Amer. J. Path. 28 (1952) 839
- WILLGEROTH, F.,
PATEROK, E.M.,
WEISHAAR, J. Röntgenpraxis 30 (1977) 298
zit. n. CALLIES
- WYNDER, E.L.,
HOFFMANN, D. Nutrition and cancer.
In: The Prevention of Cancer.
Eds.: R.W. RAVEN and F.J.C. ROE
Butterworth, London 1967
- WYNDER, E.L. Identification of woman at high risk for
breast cancer
Cancer (Philad.) 24 (1969) 1235
- ZENKER, R.,
SCHAUDIG, A. Das Mammakarzinom
Münch. med. Wschr. 118 (1976) 929
- ZINSER, H.-K. Mammakarzinom. Diagnose und Differential-
diagnose
Thieme-Verlag, Stuttgart 1972
- ZINSER, H.-K. Frühdiagnostik und Klinik des
Mammakarzinoms
Med. Welt 27 (1976) 1015
- ZIPPEL, H.-H.,
CITOLER, P. Häufigkeit des lokal begrenzten Wachstums
von Mammakarzinomen
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) 484
- ZIPPEL, H.-H. Das Mammakarzinom unter besonderer Berück-
sichtigung der Vor- und Frühstadien
Fortschr. Med. 97 (1979) 159

Lebenslauf

Am 22. März 1951 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Horst Linke und dessen Ehefrau Vera, geb. Ludwig, in Schleiz/Thüringen geboren.

Von 1957 bis 1965 besuchte ich in Magdeburg die Grundschule und anschließend vier Jahre die Geschwister-Scholl-Oberschule, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im September 1969 begann ich an der Medizinischen Akademie in Magdeburg mit dem Studium der Humanmedizin und legte dort im Frühjahr 1972 die ärztliche Vorprüfung ab.

1973 verließ ich mit meinen Eltern die DDR.

Im Wintersemester 1973 konnte ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz den klinischen Teil des Medizinstudiums fortsetzen. Am 7. Juli 1976 legte ich an der Universität Mainz das ärztliche Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich ebenfalls in den Mainzer Universitätskliniken.

Die Approbation als Ärztin erhielt ich am 1. Okt. 1977.

Am 1. Oktober 1977 übernahm ich eine Assistentenstelle in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Marienhof in Koblenz. Seit 1. März 1978 arbeite ich als Assistenzärztin auf der anästhesiologischen Abteilung des Krankenhauses.

Seit dem 22. März 1980 bin ich mit dem Arzt Dr. med. Franz-Josef Feldhaus verheiratet.

*Herr Professor Dr. med. E. Keßler sei für die
freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit,
für die nützliche Beratung sowie für die
Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit gedankt.*



